FACULTE de MEDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

Année : 1975

N° 88

THESE

pour le

Doctorat en Médecine

Diplôme d'état

par

VIVIANE VEAUX

née le 26 novembre 1949 à TAMBACOUNDA (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le

Ischémie aiguë des quatre membres après prise orale de tartrate d'ergotamine à doses thérapeutiques.

Président : Monsieur Jean CATINAT, Professeur.

F A C U L T E de M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E - P A R I S

ANNEE : 1975 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'état

par

Viviane V E A U X

née le 26 novembre 1949 à TAMBACOUNDA (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le

Ischémie aiguë des quatre membres après prise orale de tartrate d'ergotamine à doses thérapeutiques.

Président : Monsieur Jean CATINAT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon maître, Monsieur le Professeur Jean CATINAT

qui, après avoir bien voulu m'admettre dans son service, m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma respectueuse admiration.

A mon maître, Monsieur le Professeur agrégé H. WARGON

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé tout au long de sa rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très vive reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a donné et pour l'aide et les conseils qu'il m'a toujours prodigués.

A Monsieur le Docteur F. PIETTE

dont les conseils m'ont été très précieux au cours de la rédaction de cette thèse.

Je le remercie de m'avoir constamment guidée avec bienveillance et amitié.

A Monsieur le Docteur J.L. DOREAU

dont l'exemple et les conseils m'avaient fait aimer sa spécialité.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a donné et pour sa constante bienveillance.

A mon parrain, à ma marraine

A mes grands parents

A mes parents

A mes soeurs

A mon beau-frère

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

F A C U L T E de M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

Professeurs Titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie		GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	BRICOUT F.	Bactério-virologie		HUGELIN A.	Physiologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		LAPLANE R.	Pédiatrie
	BROCARD H.	Pneumologie		LELORIER G.	Obstétrique
	CATINAT J.	Cardiologie		LOEPER J.	Médecine Expérimentale
	CERBONNET	Chirurgie			Immunologie
	CHALUT J.	Radiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	CHIGOT Ph.	Chirurgie Infantile		MAROIS M.	Histologie
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		MILHAUD G.	Biophysique
	CONTE M.	Médecine		NICK J.	Neurologie
	DAGUET G.	Bactériologie		ORCEL L.	Anat. Pathologique
	DEBRAY J.	Médecine		PERRAULT M.	Médecine
	DECROIX G.	Pneumologie		PICARD J.	Biochimie
	DRY J.	Médecine		PIERON R.	Pneumologie
	DUHAMEL G.	Hématologie		POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	FLABEAU	Chirurgie		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		RICHET G.	Néphrologie
	GIRARD F.	Physiologie		SALMON Ch.	Immunologie
	GOSSET J.	Chirurgie		SARAUX H.	OPHtalmologie
				N	Obstétrique

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-:-

MM.	AKOUN G.	Pneumologie		GUIRAUDON G.	Anatomie
	ARDAILLOU R.	Physiologie		LASFARGUES E.	Pédiatrie
	ATTAL Cl.	Pédiatrie		PAQUELIN	O.R.L.
	BAUX S.	Orth. Traum.		ROUX Ch.	Embryologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		WARGON H.	Méd. Expérimentale
MM.	CHEYMOL G.	Pharmacologie		WEINMANN S.	Biochimie
	CLOAREC M.	Médecine			

Maîtres de Conférences Agrégés

-:-:-:-:-

MM.	ALBY J.M.	Psychiatrie		LEVY V.G.	Hépato-Gastro
	AMSTUTZ P.	Réanimation		MENSCH B.	Biophysique
	APOIL A.	Orth. Traum.		MERY Ph.	Néphrologie
Mme	ARON D.	Ophtalmologie	Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	BARRITAULT L.	Biophysique		MONNIER J.P.	Radiologie
	BIGOT R.	Radiologie		NAJMAN A.	Hématologie
	BODIN Fr.	Médecine		NICOLLE M.	Neurologie
	BOURY G.	CHirurgie		OPOLON J.	Hépato-Gastro.
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		PISSARRO B.	Méd. Préventive
Mme	COMBRISSON A.	Hémato-Imm.		PRUDHOMME de) SAINT MAUR P.)	Anat. Pathologique
MM.	COTIN G.	O.R.L.			

.../...

MM. DARNIS F.	Hépato-Gastro	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	ROLAND J.	Anat. Pathologique
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GOLDLUST D.	Radiologie	SCHALEINGER M.	Radiothérapie
GRUNER M.	Chir. Infantile	THOMAS M.	Médecine
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	TOURNIER G.	Pédiatrie
HERMAN D.	Médecine	VERGEZ P.	Bactériologie
HOMBERG J. Cl.	Immunologie	WITCHITZ S.	Cardiologie
HUGUET Cl.	Chirurgie		
HUGUIER M.	Chirurgie	N	Neurologie
KRULIK M.	Médecine	N	Obstétrique
LAUGIER A.	Radiothérapie		

ENSEIGNANTS ASSOCIES

-:-:-

M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

-:-:-

M. KIRSCH Fr. Physiologie Biochimique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

-:-:-

MM. BENOIST	DUNET
BRUEZIERE	SALOMON
CASASSUS	SCETBON
COUVREUR	VERGOZ
CHRISTOL	

ATTACHES D'ENSEIGNEMENT

-:-:-

MM. ANGLERAUD	des LAURIERS
BAKOUCHE	MAY
BENAIM	MIGNOT
BLOCH MICHEL	Mme PANKOW
GIRAUDEL	ROBERT
KIPMAN	SAUVAN
LAURAS	SCHNEIDER

P L A N

I N T R O D U C T I O N

I - OBSERVATION

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

A) Doses thérapeutiques

1) atteinte des membres

2) autres localisations

B) Doses excessives

1) cas publiés de 1949 - 1973

2) ergotisme historique

3) intoxication de Pont Saint Esprit

III - PHARMACOLOGIE

A) Chimie

B) Données toxicologiques

C) Données pharmacocinetiques

D) Données pharmacologiques.

IV - DISCUSSION

A) Terrain

B) Posologie

C) Ancienneté des prises

D) Mode d'administration

E) Susceptibilité individuelle

F) Signes d'alarme

G) Artériographie

H) Etudes anatomopathologiques

I) Traitement

C O N C L U S I O N

ANNEXE I : tableaux récapitulatifs

ANNEXE II : bibliographie.

I N T R O D U C T I O N

Il est établi que les intoxications à doses massives, par l'ergot de seigle, dont les exemples sont historiques, entraînent des spasmes artériels, sources d'ischémie et de gangrène.

La possibilité d'accidents ischémiques après la prise de petites doses de certains dérivés de l'ergot, à titre thérapeutique, est un fait moins connu.

Nous avons personnellement eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître, M. le Professeur CATINAT, un syndrôme ischémique des quatre membres, succédant à la prise d'ergotamine à doses thérapeutiques très modérées, et ayant évolué favorablement après l'arrêt du médicament.

Nous avons voulu, dans ce travail, rapporter cette observation et la confronter aux autres cas du même ordre publiés dans la littérature topique, ainsi qu'aux données pharmacologiques concernant les dérivés de l'ergot de seigle.

Liminairement, il nous paraît important de souligner les points suivants :

- la rareté de ces accidents artériospastiques, par rapport au grand nombre de consommateurs d'ergotamine, médicament dont, par ailleurs, l'efficacité dans les migraines et l'utilité en gynécologie obstétrique ne sont plus à démontrer ;

- le caractère sporadique, l'évolution le plus souvent favorable des accidents dûs aux dérivés thérapeutiques de l'ergot, mettent bien en évidence l'influence de la dose et s'opposent aux caractères épidémique et gravissime des intoxications historiques par l'ergot.

.../...

I - NOTRE OBSERVATION

Madame G ....., 26 ans, infirmière, est hospitalisée dans le service du Professeur CATINAT le 5 août 1974 pour un syndrôme d'ischémie aiguë des quatre membres succèdant à la prise d'ergotamine à des doses thérapeutiques légères.

Lors de l'interrogatoire nous relevons :

1) une glomérulonéphrite aiguë, à l'âge de 8 ans, dont la guérison fut obtenue sans séquelles,

2) une grossesse normale, quatre ans auparavant,

3) l'absence d'antécédents personnels ou familiaux d'athérosclérose, de diabète, de dyslipémie,

4) enfin, l'absence de prise antérieure de médicament appartenant à la famille des dérivés de l'ergot de seigle.

Histoire de la maladie

Quatre jours avant son hospitalisation, Madame G ..... présente des ménométrorragies fonctionnelles.
Du GYNERGENE* lui est prescrit, à la dose de soixante gouttes par jour, en trois prises (vingt gouttes contenant 1 mg de tartrate d'ergotamine : la posologie est donc de 3 mg par jour de tartrate d'ergotamine).

Le jeudi 1er août, premier jour du traitement, elle prend vingt gouttes vers 15 heures, puis vingt gouttes vers 19 heures.

.../...

Le vendredi 2 août, au lever, c'est-à-dire 12 heures après la deuxième prise (soit après absorption au total de 2 mg d'ergotamine) elle se plaint de douleurs au niveau des cuisses qui irradient aux mollets lors de la marche ; les chevilles deviennent sensibles au toucher ; puis les douleurs de localisent à la face interne des jambes.

Elle continue néanmoins à prendre, durant ce jour, soixante gouttes d'ergotamine réparties en trois prises (8 h. 12 h. 19 h.).

Le lendemain, samedi 3 août, au lever, elle ressent les mêmes symptômes que la veille.

Cependant elle continue son traitement aux mêmes doses. En fin d'après midi, après avoir reçu 7 mg au total de tartrate d'ergotamine per os, elle souffre, après une dizaine de mètres de marche, de douleurs aux mollets, cédant au repos dix minutes après.

Le soir, allongée, elle éprouve une sensation de froid au niveau des pieds ainsi qu'une impotence fonctionnelle au niveau des orteils.

Le jour suivant, le 4 août, la symptomatologie fonctionnelle est la même lors de la marche ; le traitement est poursuivi aux mêmes doses.

Dans l'après-midi, de légers fourmillements des orteils apparaissent.

Le soir, en décubitus, les pieds sont froids ; d'autre part, l'impotence fonctionnelle au niveau des pieds gagne les chevilles. Le sommeil est impossible ; la malade éprouve néanmoins un soulagement dans la position assise, au bord du lit, les jambes pendantes.

.../...

Ces troubles l'amènent à consulter le 5 août, dans la matinée, non sans avoir pris auparavant vingt gouttes d'ergotamine per os, soit au total 12 mg en quatre jours.

A l'examen :

Le tableau est inquiétant : les extrémités des quatre membres sont très froides , d'une pâleur marmoréenne.

Aux membres supérieurs, les pouls radiaux et huméraux ne sont pas perçus. Le pouls axillaire droit est aboli. Le pouls axillaire gauche est présent mais très faible. La tension artérielle est imprenable aux membres supérieurs et les oscillations sont nulles.

Aux membres inférieurs, les pouls fémoraux sont très faiblement perçus. On ne retrouve ni les pouls poplités, ni les pouls tibiaux postérieurs et pédieux. Aucune oscillation n'est enregistrée à mi-cuisse, ni à mi-jambe.

Les battements de l'aorte abdominale, des artères iliaques, des artères sous-clavières, carotidiennes et temporales superficielles sont normalement perçus.

Les bruits du coeur sont normaux ; il n'existe pas de souffle ou de bruit évocateur d'une valvulopathie.

L'examen neurologique est normal : motricité, réflexes, sensibilités superficielle et profonde.

L'état général est bon. Il n'y a pas de fièvre.

.../...

Examens complémentaires

L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal à 74/mn sans aucune anomalie.

L'image thoracique est normale, notamment quant à la silhouette cardio-vasculaire.

Sur le plan biologique

La numération formule sanguine montre un chiffre de globules rouges à 4.900.000 avec 14,7 grammes d'hémoglobine pour 100 ml de plasma ; les globules blancs sont au nombre de 5.300 avec une formule sanguine normale notamment sans éosinophilie ; la vitesse de sédimentation est de 5 à la première heure, 15 à la seconde heure et l'électrophorèse des protéines ne montre qu'une hypogammaglobulinémie très modérée à 7 grammes par litre.

La glycémie est de 0,85 g/litre.

L'azotémie, l'ionogramme sanguin sont normaux ; de même le bilan lipidique.

La recherche de protéinurie dans les urines de 24 heures est négative ; le compte d'Addis est normal.

L'immunoélectrophorèse du sérum montre une diminution légère des immunoglobulines A, G, M, ainsi que de l'albumine et de la préalbumine.

Le sérodiagnostic de rickettsiose est négatif.

.../...

DISCUSSION

Le diagnostic d'ergotisme est rapidement évoqué sur l'ensemble du tableau clinique et la notion de prise de tartrate d'ergotamine. Il n'existe pas de signes de cardiopathie : le rythme est régulier, l'auscultation est normale.

Une maladie athéromateuse juvénile est peu plausible devant l'absence d'antécédents personnels ou familiaux d'atteinte artérielle, de maladies métaboliques.

Enfin, et surtout, la simultanéité et l'intensité de l'atteinte ischémique des quatre membres confèrent à ce tableau sa singularité et évoquent au plus haut point "l'artériospasme" diffus.

Compte tenu du diagnostic hautement probable d'artériospasme lié à l'ergotamine et des constatations faites par d'autres auteurs sur ce syndrôme, il a été jugé inutile de réaliser une artériographie, mais nous avons, en revanche, estimé opportun de vérifier par un examen histologique l'intégrité de la paroi vasculaire au niveau d'une artère facilement accessible (artère temporale superficielle) : le prélèvement intéressant un tissu fibreux dans lequel sont incluses de nombreuses sections artérielles ne présente aucune anomalie majeure ; on note simplement une discrète fibrose adventicielle non inflammatoire.

Evolution

- Le traitement entrepris comporte, outre la suppression de l'ergotamine, la prescription de vasodilatateurs :

  - 180 mg par jour de nicotinate de xantinol (complamine*) per os,

  - 160 mg par jour de naftidrofuryl (praxilene*) en intramusculaire.

.../...

- Dès le lendemain, 6 août, les pouls axillaires, huméraux et radiaux sont perçus.

Aux membres inférieurs, les battements des artères fémorales sont bien perçus, mais les pouls en aval restent abolis.

La sensation de froid cutané subjective et objective ne persiste qu'aux pieds et l'on voit d'ailleurs les placards erythémateux liés à l'action des vasodilatateurs s'arrêter au niveau des genoux ; les douleurs ont disparu, mais des paresthésies apparaissent aux pieds, probablement en rapport avec la revascularisation.

Le 7 août, tous les pouls sont facilement perçus au niveau des quatre membres. La pression artérielle aux deux membres supérieurs est de 12/7. La prise d'oscillations à mi-cuisse montre une amplitude de 3 pour une pression de 12, et, à mi-jambe, une amplitude de 3 pour une pression de 10.

D'autre part, la température cutanée est normale aux quatre membres.

Le 8 août, la malade se sentant parfaitement bien, les vasodilatateurs sont arrêtés le soir et elle quitte l'hôpital, dans la matinée du 9 août, complétement guérie, guérison vérifiée lors d'examens ultérieurs.

Au total, il est rapporté un cas d'artériospasme généralisé des quatre membres succédant à la prise de tartrate d'ergotamine à des doses très modérées (12 mg per os pendant quatre jours).

L'évolution est très rapidement favorable, après arrêt de l'ergotamine et l'administration de vasodilatateurs courants.

Nous voudrions maintenant confronter cette observation aux données de la littérature topique.

.../...

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

Nous nous proposons de passer en revue 44 cas d'ergotisme publiés en langues française, anglaise et espagnole de 1949 à 1973.

Cet exposé est divisé en deux grands chapitres selon la posologie de l'ergotamine administrée : nous nous intéresserons, d'abord, aux cas d'ergotisme survenus après des doses thérapeutiques, puis, dans un second chapitre, à ceux survenus après prise de doses élevées.

Des tableaux récapitulatifs figurent en annexe I.

A) Accidents vasculaires après des doses thérapeutiques d'ergotamine.

Les doses thérapeutiques d'ergotamine sont, selon les règles habituelles de prescription, inférieures ou égales à :

- 4 mg par jour per os
- 4 mg par jour par voie rectale
- 0,5 mg par jour par voie parentérale.

Dans un premier paragraphe, nous étudierons l'atteinte des artères des membres avant d'envisager celle d'autres artères.

1 - atteinte des membres.

L'atteinte des membres est la plus fréquente. On la retrouve en effet dans 35 cas sur 44 observés. Elle porte, soit sur les membres inférieurs, soit sur les membres supérieurs, soit sur les quatre membres, mais rarement sur un seul membre.

.../...

Nous envisagerons, d'abord, les cas dont le traitement est court, ensuite, ceux dont le traitement est prolongé. Dans chacune des subdivisions, nous examinerons, en premier lieu, ceux dont l'évolution est défavorable, en second lieu, ceux dont l'issue est favorable.

a) <u>cas après un traitement court</u>

c'est-à-dire :

- traitement par l'ergotamine inférieur ou égal à quinze jours.

- délai écoulé entre le début de la prise et les signes d'alarme inférieur à dix jours.

α) évolution défavorable

<u>1er exemple</u> : BROSS observe un vasospasme des quatre membres après traitement court d'ergotamine à des doses minimes (3,6 mg per os en 5 jours) prescrit pour métrorragies chez une patiente de 20 ans.

Le vasospasme débute au 3ème jour de la prise aux membres inférieurs. Il s'aggrave avec la continuation de l'ergot et gagne les membres supérieurs 24 heures plus tard. Malgré la suppression de l'ergotamine et la prescription de RONIACOL* per os, d'injections intraveineuses d'aminophylline et de papavérine, un blocage paravertébral, des plaques de gangrène apparaissent au niveau du talon droit et du pied gauche.

<u>2ème exemple</u> : l'observation de CAMERON comporte une étude microscopique des artères concernées.

.../...

Il s'agit d'une femme de 45 ans qui, 24 heures après l'absorption de 2 mg d'ergotamine, (alors que la dose totale est de 7 mg en 3 jours) présente des signes d'intolérance digestive (vomissements, douleurs abdominales) et un artériospasme, d'abord aux membres inférieurs à type de crampes, puis, 48 heures après, aux membres supérieurs.

Il apparaît, en outre, une protéinurie.

Le traitement comporte l'arrêt de l'ergotamine et la prescription d'anticoagulants, d'injections intrafémorales de tolazoline et d'hydergine*. Il ne peut, néanmoins, empêcher l'évolution gangréneuse conduisant à l'amputation des deux jambes, du pouce et de l'index droits.

A l'examen anatomopathologique des fragments amputés, on constate l'absence de lésion histologique de la paroi artérielle, mais la présence de caillots dans de nombreux vaisseaux.

3ème exemple : le cas rapporté par DIAMANT-BERGER comporte un examen artériographique et macroscopique des artères sténosées.

Il décrit un artérioveinospasme des quatre membres réalisant, aux membres inférieurs, un syndrôme d'ischémie prégangréneuse consécutif à 4,5 mg d'ergotamine per os (en 3 jours) prescrit à une sportive de 20 ans pour métrorragies.

L'artériographie, 72 heures après l'admission, (par voie aortique lombaire, les fémorales étant imponctionnables) montre, après la fourche aortique, un aspect totalement filiforme du réseau artériel des deux côtés : calibre des fémorales superficielles de 1/2 millimètre ; absence de vascularisation au dessous du tiers supérieur des jambes.

.../...

Par ailleurs, lors d'une dénudation de la veine basilique pour placer un cathéter, l'artère humérale est vide, "en nouille plate", non pulsatile. Un tel aspect explique sans doute l'impossibilité de mesurer la tension artérielle au brassard manométrique, ce qui fut également le cas dans notre observation.

La guérison clinique n'est obtenue qu'au prix de lourdes séquelles trophiques des pieds : ulcérations des orteils du pied gauche, osteopathie condensante du tarse et métatarse, arthrose tibiotarsienne.

Cependant, un important arsenal thérapeutique est mis en route : remplissage vasculaire, emploi de différents vasodilatateurs (papaverine, novocaïne, injections locales fémorales et périfémorales de lignocaïne, phentolamine par voie générale, injections intrafémorales de réserpine, perfusions d'isoxuprine, de sulfate de magnésie).

Toutes ces tentatives vasodilatatrices, associées à un traitement anticoagulant, antibiotique et corticoïde, n'apportent pas d'amélioration objective au niveau des membres. C'est après utilisation de deux autres procédés thérapeutiques (isoprotérénol et oxygénothérapie hyperbare) que l'évolution se stabilise et que l'amélioration apparaît.

4ème exemple : l'observation de KENNEY est particulière, du fait d'une maladie hépatique préexistante qui aurait dû contre-indiquer le traitement, comme nous le reverrons.

Chez une femme de 56 ans, au cours d'une rétention biliaire chronique, un vasospasme du membre supérieur droit apparaît après un total de 26 mg d'ergotamine en 13 jours per os. Ce traitement est prescrit pour ses propriétés antiprurigineuses. Malgré un engourdissement de la main droite survenu 8 jours après, le traitement par

l'ergotamine est poursuivi et le tableau clinique s'aggrave. Un blocage cervical sympathique, ainsi que l'administration de papaverine, sont inefficaces, puisque l'amputation du pouce et de l'index droits s'impose. Fait important, l'examen anatomopathologique des doigts amputés ne révèle, ni lésion de la paroi vasculaire, ni thrombi.

β) évolution favorable

Envisageons maintenant l'étude des cas après traitement court à évolution favorable avec restitutio in integrum des lésions initialement observées.

1er exemple : FAIVRE présente la description clinique et radiologique d'un artériospasme des membres inférieurs chez une jeune femme de 24 ans après absorption de 15 mg d'ergotamine en 5 jours pour métrorragies.

Les premiers signes d'ischémie, au 5ème jour de la prise, se manifestent, d'abord, au niveau d'un membre inférieur (douleur à la marche) et, ensuite, se bilatéralisent. A l'artériographie (par voie aortique lombaire) le réseau artériel est gracile et filiforme après la fourche aortique ; les pénétrantes musculaires, ainsi que les artères au-dessous du trépied tibiopéronier, ne sont pas visualisées.

La guérison clinique, 4 jours après l'arrêt de l'ergotamine, et administration d'héparine, procaïne, hydergine* et papavérine, est confirmée radiologiquement par une nouvelle artériographie pratiquée, cette fois-ci, par voie fémorale.

.../...

2ème exemple : de même, au cours d'un vasospasme des membres inférieurs consécutif à la prise orale de 1,8 mg d'ergotamine, 6 jours auparavant, chez la patiente de JOHNSON, âgée de 34 ans, une aortographie montre un spasme considérable des artères pelviennes, iliaques externes et fémorales, une atteinte modérée et asymétrique des artères iliaques primitives et l'absence de spasme appréciable de l'aorte abdominale.

L'évolution est rapidement favorable sous traitement (suppression de l'ergotamine, anesthésie spinale) confirmée radiologiquement 9 jours après.

3ème exemple : celui de YOUNG avec artériographie, études artérielles macroscopique et microscopique. Après un traitement court, continu d'ergotamine (2 à 4 mg par jour - par voie rectale - pour migraines pendant quinze jours) la malade, âgée de 42 ans, présente une ischémie aiguë des membres inférieurs, plus nette à gauche. L'artériographie fémorale bilatérale met en évidence un rétrécissement très net des artères fémorales. La laparotomie permet de confirmer l'absence d'embol ou de thrombus et l'existence d'un spasme des vaisseaux iliaques.

4 jours après la suppression de l'ergotamine et l'administration intraartérielle de tolazoline et de procaïne, intraveineuse d'acide nicotinique et de papavérine, et la réalisation d'une sympathectomie lombaire unilatérale, tous les pouls sont perçus, sauf le pouls pédieux gauche ; une biopsie de l'artère est alors faite et elle montre qu'une fibrose de l'intima et de la média.

.../...

4ème exemple : décrit par LONDON. Il s'agit d'un vasospasme des quatre membres chez une jeune fille de 22 ans après l'absorption de 15 mg d'ergotamine en quatre jours. La patiente ressent, 48 heures après le début de la prise, une légère douleur aux mollets, puis souffre, 24 heures plus tard, d'une véritable claudication intermittente.

La guérison survient au bout de quatre jours, après arrêt de l'ergotamine, anesthésie épidurale et perfusions de dextran.

5ème exemple : L'observation de KATZ concerne un vasospasme des membres inférieurs au cours d'une hépatite virale. Cette malade de 23 ans reçoit, pour des métrorragies, malgré son ictère, 5 mg d'ergotamine per os en 5 jours. 3 jours après, elle se plaint de paresthésies et de froid aux pieds. Néanmoins, on continue l'ergotamine et l'intensité, et du vasospasme, et de l'ictère augmente. L'arrêt de l'ergotamine, à lui seul, entraîne, en 24 heures, une sensible amélioration du syndrôme ischémique; cette évolution favorable se confirme et, 15 jours après, tous les troubles ont disparu. Parallèlement, les fonctions hépatiques reviennent dans les limites de la normale.

b) cas après traitement prolongé

Nous avons relevé 16 cas d'ergotisme chez des migraineux après prise prolongée d'ergotamine (durée supérieure à 15 jours).

α/ évolution défavorable

2 cas évoluent défavorablement:

.../...

1er exemple : décrit par WHELTON, son évolution est tragique : un vasospasme compliquant une hépatite virale à la phase d'état, chez une femme de 39 ans, avec étude artérielle microscopique. La patiente utilise de l'ergotamine depuis 5 ans, d'abord de façon discontinue lors de crises de migraines, puis quotidiennement durant les 2 dernières années, à raison de 2 mg par jour, par voie rectale. Malgré, d'une part, des signes d'artériospasme chronique (crampes aux mains et aux jambes), d'autre part, l'apparition d'une hépatite virale, elle continue l'ergotamine. A l'évolution propre de cet ictère grave, avec état précomateux, s'ajoute une ischémie importante des membres, particulièrement du membre supérieur droit avec un syndrôme de VOLKMANN. Une amélioration de l'état général et vasculaire est très rapidement observée après la mise en route du traitement : néomycine, sulfate de magnésie, dialyse péritonéale, blocage sympathique huméral bilatéral et, surtout, séances d'oxygénothérapie hyperbare. Malheureusement, cette dernière thérapeutique doit être interrompue à la suite d'une infection pulmonaire. Alors apparaissent des plaques de gangrène aux orteils du pied gauche et à la main droite. Par ailleurs l'amélioration de l'insuffisance hépatique n'est que transitoire et la malade meurt dans un tableau d'atrophie aiguë du foie confirmée par la biopsie. Des artériographies post mortem du membre supérieur droit et du membre inférieur gauche confirment le vasospasme important.
Les biopsies au niveau des zones sténosées montrent un oedème de l'endothélium et quelques thrombi dans les lumières vasculaires.

2ème exemple : KRAMER rapporte un vasospasme des quatre membres, prédominant au membre supérieur droit, avec, secondairement, occlusion artérielle au niveau de l'artère humérale gauche entraînant une nécrose ischémique du biceps gauche.

.../...

La patiente de 54 ans prend de l'ergotamine depuis 15 mois par voie rectale lors de migraines, avec, durant les six semaines précédant son hospitalisation, prise régulière d'au moins 2 mg par jour par voie rectale. Depuis une semaine, elle ressent, à l'effort, une douleur du membre supérieur droit. L'artériographie axillaire met en évidence, au niveau des artères axillaires, un rétrécissement marqué, puis une occlusion complète avec circulation collatérale. A noter, en outre, la présence de thrombi dans l'artère axillaire gauche. Les signes ischémiques disparaissent aux membres inférieurs, ainsi qu'au membre supérieur droit ; en revanche, survient une nécrose ischémique du biceps gauche. Le traitement appliqué, blocage sympathique, vasodilatateurs, n'amène qu'une stabilisation.

b) évolution favorable

Les cas rapportés ci-dessous sont des artériospasmes qui guérissent sans séquelles.

1er exemple : L'intérêt particulier de l'observation d'ENGE est la mise en évidence d'une hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle : en effet, cette patiente, de 39 ans, qui prenait 2 mg d'ergotamine par jour depuis 2 ans, par voie rectale, avait présenté un vasospasme des membres inférieurs, confirmé par l'artériographie, qui avait guéri en 5 jours après arrêt de l'ergotamine.

Dans le but de vérifier la responsabilité du médicament et de préciser la susceptibilité individuelle de cette patiente, l'auteur lui administre une dose test de 2 mg par voie rectale en surveillant les effets par oscillographie : 3 heures après,

.../...

le vasospasme réapparaît aux membres inférieurs, atteint un maximum 8 heures après et persiste plus de 72 heures. Aussitôt est mis en route un blocage sympathique associé à des injections intraartérielles de tolazoline et de papavérine. Par la suite, 1 mg par voie rectale n'entraîne qu'un vasospasme de degré minime.

2ème exemple : dans le cas rapporté par HOFFSTETER, l'hypersensibilité à l'ergot n'est pas aussi nette. Cette observation d'un vasospasme des membres inférieurs concerne une femme de 26 ans qui tolère bien, durant 6 ans, la dose quotidienne de 2 à 4 mg d'ergotamine par voie rectale. Brusquement, elle ressent des douleurs vives à la marche, puis des crampes nocturnes aux mollets. L'artériographie met en évidence un spasme des artères fémorales superficielle et profonde à gauche qui n'existe pas à droite. Par contre, le trépied poplité gauche est opacifié alors qu'il ne l'est pas à droite.

La guérison clinique est rapide (1 semaine après arrêt de l'ergotamine) et confirmée radiologiquement 6 semaines après.

La prise d'une dose provocatrice (2 mg par voie rectale) n'entraîne pas de modifications oscillométriques.

3ème exemple : SUTTON rapporte le cas d'un homme de 33ans chez qui une hypersensibilité à l'ergot de seigle a été retrouvée. Le patient prend depuis de nombreuses années de l'ergotamine lors de migraines ; ni la quantité, ni l'ancienneté des prises ne sont indiquées. Par la suite (le délai n'est pas précisé) il souffre de claudication intermittente sévère avec douleurs de décubitus. L'aortographie ne révèle d'anomalies, ni au niveau de l'aorte,

.../...

ni au niveau des artères iliaques, sauf un léger rétrécissement de l'artère iliaque droite. Par contre, les artères fémorales superficielles et profondes ainsi que les artères poplitées sont rétrécies sur toute leur longueur.

L'évolution, favorable cliniquement 5 jours après l'arrêt de l'ergotamine, est confirmée radiologiquement par la suite.

Une dose provocatrice d'ergotamine (non précisée) reproduit l'ischémie au niveau des membres inférieurs avec disparition des pouls à partir des fémoraux.

4ème exemple : celui d'ALCOCER, où une hypersensibilité à l'ergot a été aussi mise en évidence. Il concerne une femme de 51 ans, prenant depuis 12 ans de l'ergotamine lors de migraines. Malgré l'apparition, 8 ans après le début de la prise, de claudication intermittente, elle continue le médicament et constate une réduction progressive du périmètre de marche. L'aortographie permet de constater, outre l'absence de plaques d'athérome, un rétrécissement des artères iliaques externes et fémorales ainsi qu'une extravasation du produit de contraste.

La suppression de l'ergot et la prescription de papavérine ne soulagent pas la patiente. En outre, 3 semaines plus tard, elle prend à nouveau de l'ergotamine qui aggrave l'insuffisance artérielle. Une sympathectomie lombaire unilatérale est alors pratiquée et la symptomatologie disparaît rapidement.

5ème exemple : celui de FAGERBERG : au cours d'un accident vasculaire rapporté à l'ergotisme (prise de 2 mg par jour par voie rectale depuis 8 ans pour migraines), l'artériographie des

.../...

membres inférieurs d'une femme de 42 ans met en évidence un rétrécissement bilatéral et symétrique à la partie distale des artères fémorales superficielles et, paradoxalement, la dilatation de nombreux vaisseaux collatéraux.

La guérison est obtenue avec l'arrêt de l'ergotamine et confirmée radiologiquement 7 semaines après.

6ème exemple : Par contre, dans l'observation de SUTTON, un vasospasme des membres inférieurs, on constate une dissymétrie de la vasoconstriction : en effet, l'artériographie fémorale révèle, à gauche, un rétrécissement important de la fémorale superficielle (avec suspicion d'occlusion sur un court segment artériel) et, à droite, un moindre rétrécissement.

Malgré l'apparition de claudication intermittente, d'abord au mollet gauche, depuis 18 mois, se bilatéralisant depuis 1 mois, la malade (29 ans) continue, néanmoins, à prendre de l'ergotamine à des doses non précisées lors de migraines.

La guérison survient à la suite de la suppression de l'ergotamine et de la prescription de rhéomacrodex et d'héparine.

7ème exemple : de même dans l'exemple de JOHNSON, qui décrit un vasospasme des membres inférieurs, distribution asymétrique du spasme au niveau des artères fémorales (plus net à leur tiers inférieur) et, de plus, vaisseaux collatéraux dilatés.

Le sujet, une femme de 35 ans, migraineuse, a recours, pendant 1 an, à l'ergotamine (dose journalière de 2 à 3 mg par voie rectale). Cette médication entraîne les troubles suivants : extrémités froides, mollets engourdis et douloureux à la marche. La guérison clinique intervient avec la suppression du médicament.

.../...

8ème exemple : Dans l'un des exemples de HESSOV, l'aortographie montre un rétrécissement du tiers inférieur des artères fémorales superficielles, plus marqué à gauche, et une absence de spasme de l'aorte, des artères pelviennes, du tiers supérieur des artères fémorales superficielles, et des artères crurales.

Il s'agit d'une femme de 31 ans utilisant, depuis 2 mois, 4 mg par jour d'ergotamine per os ou par voie rectale. Malgré une douleur au bras droit et une claudication intermittente, apparues au bout d'un mois de traitement, elle continue celui-ci.

L'évolution est cliniquement favorable, 5 jours après la suppression de l'ergotamine ; elle est, par la suite, confirmée par l'artériographie.

9ème exemple : autre cas rapporté par HESSOV : vasospasme des membres inférieurs secondaire à la prise d'ergotamine (en 2 mois 1/2, dose totale de 45 mg per os et de 80 mg par voie rectale) chez une femme de 42 ans.

L'emploi d'un sympatholytique majeur, la dibenzyline (phenoxybenzamine*), amène la disparition du spasme et en démontre ainsi toute l'efficacité.

Mais il faut expliquer la chronologie des faits : 2 mois après le début de la prise, le sujet éprouve une sensation de froid ainsi qu'une douleur au pied gauche.

L'aortographie met en évidence un vasospasme de l'artère iliaque externe gauche, des vaisseaux fémoraux et poplités (plus marqué à gauche).

.../...

Devant l'échec de 6 blocages sympathiques, d'injections intraveineuses de papavérine, et d'oxygénothérapie hyperbare, la dibenzyline citée ci-dessus en intraveineuse est alors essayée (100 mg toutes les 5 heures) et la guérison clinique, obtenue rapidement, est confirmée par l'artériographie quelques jours après.

10ème exemple : une autre malade d'HESSOV, une patiente de 40 ans, présente un vasospasme du membre inférieur gauche consécutif à la prise prolongée d'ergotamine depuis 2 ans (4mg chaque jour per os et par voie rectale) pour migraines.

Après 5 jours d'arrêt du produit, les pouls du membre inférieur gauche réapparaissent.

11ème exemple : celui de FAIRNBAIN. Il s'agit d'une femme de 64 ans, ayant une maladie athéromateuse méconnue, qui prend de l'ergotamine depuis de nombreuses années, pour des migraines, d'abord de façon discontinue, puis régulièrement les 18 derniers mois, à la dose de 2 à 4 mg par jour par voie rectale.

Les premiers signes d'alarme remontent assez loin (sans précision de temps), à type de fatigue et de douleur à la marche au mollet droit ; ils s'aggravent au cours de la dernière année, à type de claudication franche au mollet.droit ainsi que d'un engourdissement des pieds devenus froids.

A l'examen, on constate, outre une insuffisance artérielle des quatre membres, plus accentuée au membre inférieur droit, la présence de souffles fémoraux. Une radiographie des

.../...

membres inférieurs ne montre pas de calcifications vasculaires. L'évolution du vasospasme est favorable 48 heures après l'arrêt de l'ergotamine.

12ème exemple : ENGE décrit un vasospasme artériel des quatre membres, prédominant au membre supérieur droit chez une malade de 25 ans qui prend de l'ergotamine depuis 4 ans lors de migraines à des doses non précisées, puis quotidiennement, depuis 2 mois, à la dose de 2 mg par jour par voie rectale.

Les premiers signes d'alarme remontent à 4 ans. Ils sont à type de froid aux extrémités, puis, par la suite, de claudication intermittente et, enfin, de douleurs aux bras et jambes, ressenties même au repos.

L'artériographie des membres inférieurs ne montre rien de particulier par rapport aux autre cas.

Par contre, l'artériographie du membre supérieur droit met en évidence un rétrécissement de l'artère axillaire, et une revascularisation par l'artère mammaire externe.

Une semaine après l'arrêt de l'ergot, ces lésions radiologiques disparaissent.

13ème exemple : L'observation de BERTHO est originale, car chez une femme de 62 ans, prenant de l'ergotamine depuis 20 ans lors de migraines, sans présenter de signes d'intolérance, ce n'est que 3 jours après l'arrêt de celui-ci que débute le vasospasme aux membres supérieurs.

.../...

Devant l'absence d'amélioration, 9 jours après l'emploi de vasodilatateurs (Complamine*) et d'anticoagulants, une artériographie montre une occlusion bilatérale et symétrique des artères humérales. Une exploration chirurgicale du réseau artériel des membres supérieurs, 10 jours plus tard, confirme l'aspect spasmé des artères humérales, alors que les artères axillaires sont normales.

Différentes artériotomies au niveau des artères humérales ne révèlent pas d'occlusion organique.

Une sympathectomie artérielle bilatérale est effectuée et le spasme disparaît.

14ème exemple : FELIX rapporte un cas de vasospasme du membre supérieur gauche consécutif à la prise prolongée d'ergotamine (2 mg par jour par voie rectale depuis 20 mois) chez une migraineuse de 39 ans. La patiente, déjà alertée 3 mois auparavant par un engourdissement transitoire des doigts de la main gauche, ressent depuis 10 jours, à nouveau, les mêmes symptômes qui la gênent dans les mouvements fins et précis. Après suppression de l'ergotamine, les signes disparaissent en 36 heures.

2 - autres localisations

Le second sous-chapitre est consacré aux atteintes artérielles autres que celles des membres.

Nous envisagerons successivement les cas d'évolution défavorable, puis ceux d'évolution favorable.

.../...

a) cas défavorables

1er exemple : L'observation de WOLPAW est particulière car elle concerne une femme de 68 ans atteinte d'une artériopathie préexistante méconnue.

3 heures après l'injection unique en intramusculaire de 0,5 mg d'ergotamine prescrit, pour la première fois, pour céphalées, elle ressent un engourdissement de la langue devenue cyanosée ainsi qu'une gêne à la déglutition. Par la suite, ces signes régressent et se limitent à une irritation de la langue.

Lors de l'absorption, 6 jours plus tard, de 2 mg d'ergotamine prescrit à nouveau, apparaissent, au cours de la nuit, des douleurs dans les mâchoires ainsi qu'une sensation de tuméfaction linguale et laryngée, et une gêne à la déglutition et à l'élocution. La langue est cyanosée, sans ulcération visible. Sous traitement local et général (suppression de l'ergotamine) l'aspect de la langue redevient normal, excepté l'apparition d'une plaque de nécrose au bord gauche ; l'examen anatomopathologique du fragment ne montre que des signes inflammatoires et nécrotiques. Une biopsie de l'artère temporale superficielle permet de rattacher les céphalées à une maladie de HORTON.

b) cas favorables

1er exemple : FEDOTIN rapporte un spasme de l'artère rénale ayant évolué favorablement. Il est relativement fréquent de constater une protéinurie dans un tableau de spasme artériel, consécutive à la prise d'ergotamine, [illegible] ; les auteurs l'expliquent par une vasoconstriction rénale transitoire. En l'occurence, une patiente de 40 ans reçoit 10 mg d'ergotamine par voie rectale

.../...

pendant une période de 60 heures pour migraines. 12 heures après la dernière prise, elle présente des signes ischémiques aigus des membres inférieurs. Une aortographie met en évidence un spasme artériel aortique, fémoral, iliaque ainsi qu'une sténose bilatérale de type fibromusculaire des artères rénales.

Il est intéressant de constater, parallèlement aux modifications radiologiques, des modifications sur le plan humoral avec élévation de l'angiotensine II (qui, dosée 15 jours avant, pour un bilan d'hypertension artérielle, était normale) lors du vasospasme et dont la normalisation survient 10 jours plus tard, avec l'arrêt de l'ergotamine et l'administration d'héparine, de tolazoline, alors que les lésions radiologiques précédemment décrites disparaissent.

De même, la clearance de la créatinine, diminuée au cours du vasospasme, revient dans les limites de la normale.

B - Accidents vasculaires après des doses excessives

Le second chapitre est consacré aux cas d'ergotisme après l'emploi de doses excessives.

- d'abord les cas publiés de 1949 à 1973
- puis l'ergotisme historique
- et enfin une intoxication plus proche de nous, celle de PONT-SAINT-ESPRIT.

1) Observations publiées de 1949 à 1973

elles même divisées en :

- atteintes des membres
- autres localisations

.../...

a - atteintes des membres

10 observations font l'objet de ce paragraphe, classées selon la durée du traitement et leur évolution.

α) cas après traitement court

c'est-à-dire :

- traitement par l'ergotamine d'une durée inférieure ou égale à quinze jours,

- délai écoulé entre le début de la prise et les signes d'alarme inférieur à 10 jours.

- évolution défavorable

Exemple unique : L'observation de CRANLEY concerne une malade de 30 ans, qui, lors d'une crise migraineuse, prend 46 mg per os d'ergotamine en 5 jours. 3 jours après, les quatre extrémités s'engourdissent. Avec la poursuite de l'ergotamine, le spasme artérioveineux s'aggrave.

Malgré la rapidité du traitement (suppression d'ergotamine, prescription d'héparine, totazoline-IV- et de phentolamine), l'amputation du pied gauche est nécessaire : l'examen anatomopathologique ne montre qu'une inflammation du derme et de l'hypoderme.

Par contre, la récupération est complète au niveau des autres membres.

- évolution favorable

1er exemple : celui d'ALGREN : une malade de 29 ans emploie, lors de migraines, de l'ergotamine depuis 11 ans.

.../...

Malgré l'apparition, depuis plusieurs années, de signes d'intolérance vasculaire (crampes douloureuses dont l'intensité, parfois, est telle qu'elle conduit la patiente à se lever la nuit), elle continue à employer l'ergotamine, en particulier 25 jours avant son hospitalisation et durant les 5 jours qui précèdent celle-ci (34 mg au total pendant ces 5 jours).

L'hospitalisation est motivée par un vasospasme des quatre membres particulièrement sévère au membre supérieur droit et au membre inférieur gauche avec des signes d'ischémie prégangréneuse. Un traitement est rapidement mis en route (arrêt de l'ergotamine, blocage sympathique, anesthésie épidurale, perfusion d'eledoisin*, de dextran, ~~spasmolytiques~~, alcool et acide ascorbique per os, héparine). L'évolution est favorable après 11 jours.

2ème exemple : HUDGSON et HART rapportent une intoxication, chez un homme de 30 ans, par 10 à 20 mg d'ergotamine absorbé en 24 heures qui entraîne, le lendemain, un coma nécessitant une trachéotomie avec ventilation assistée. Parallèlement, il existe un syndrôme artériospastique sévère aux quatre membres. Sous traitement vasodilatateur (hydergine*-priscol*- blocage sympathique huméral bilatéral), le coma et les signes vasculaires disparaissent en 72 heures.

β) cas lors d'un traitement prolongé

Tous les cas chroniques rapportés ci-dessous, et survenus après des doses excessives, évoluent favorablement.

1er exemple : celui de THOMPSON : un vasospasme des membres inférieurs où une étude microscopique des artères intéressées par le spasme (biopsies au niveau d'un mollet) ne met pas en évidence de lésions vasculaires. Il touche une femme de 47 ans qui prend depuis longtemps de l'ergotamine par voie parentérale, avec, les deux

.../...

dernières années, augmentation des doses qui varient alors de 0,5 mg/ jour à parfois 1,5 mg/ jour, malgré l'apparition, depuis 5 mois, et leur aggravation progressive, de signes d'intolérance vasculaire : claudication intermittente, d'abord unilatérale, qui se bilatéralise par la suite.

L'évolution est favorable en 2 jours et sans séquelles. Les auteurs attribuent cette guérison à l'emploi de nicotinate de sodium.

2ème exemple : celui de BYRRN : sa patiente, 40 ans, absorbe de l'ergotamine à chacune de ses crises de migraine (6 à 8 mg / jour per os lors d'une crise) puis, à titre préventif, à la dose de 12 mg par jour per os pendant 6 semaines sans discontinuer, et ce malgré l'apparition des premiers signes d'intolérance vasculaire à type de douleur aux pieds et au bras droit au bout de la quatrième semaine. Un vasospasme des membres inférieurs et du membre supérieur droit apparaît.

Le traitement suivant - papavérine, héparine, phénindione, tolazoline - est mis en route. L'évolution est favorable en 48 heures.

3ème exemple : celui de FAIRNBAIN : son malade, un homme de 52 ans, migraineux, prend régulièrement depuis 14 mois, par voie parentérale (I V ou S C) de l'ergotamine à la dose de 0,5 à 1,5 mg par jour.

13 mois après le début de la prise, il se plaint de claudication intermittente bilatérale, puis, 2 semaines après, l'ergotamine étant continué , les douleurs surviennent même au repos, et les deux pieds sont froids.

L'insuffisance artérielle est plus marquée au membre inférieur gauche qu'au membre inférieur droit. Une radiographie standard des membres ne montre pas de calcifications vasculaires.

L'évolution est favorable 24 heures après l'arrêt de l'ergotamine.

4ème exemple : observation rapportée par ELOFF : l'absorption d'ergotamine à des doses triples de la dose habituelle occasionne, chez cette malade de 48 ans, migraineuse, une ischémie prégangréneuse du pied droit qui, sous traitement (perfusion de glucosé, procaïne, papavérine, cyclospasmol, anticoagulants), disparaît en 13 jours.

5ème exemple : TATOR publie un cas de vasoconstriction de l'artère humérale droite chez un homme de 59 ans après abus prolongé d'ergotamine (d'abord 6 mg par jour, puis, les derniers mois, 9 mg par jour : 3 mG PO + 6 mg VR).

2 jours avant l'hospitalisation, une cyanose, un engourdissement et des douleurs de la main droite apparaissent et augmentent progressivement, avec la continuation de l'ergotamine, durant les 24 heures suivantes. Le tableau est alors celui d'une ischémie prégangréneuse. L'artériographie axillaire droite montre le spasme des vaisseaux au delà de l'artère axillaire (calibre de l'artère humérale ≃ 1 mm sur toute sa longueur) et permet de constater l'absence de signes d'athérosclérose sur les territoires artériels examinés.

Le traitement comporte une injection intraartérielle de 25 mg de tolazoline faite au cours de l'artériographie, entraînant d'ailleurs une réduction visible du spasme, un blocage sympathique et l'administration de rhéomacrodex et d'héparine.

.../...

La guérison est confirmée 8 jours plus tard par une nouvelle artériographie.

6ème exemple : GOUFFAULT rapporte un vasospasme des membres inférieurs avec artériographie faite 21 jours après l'arrêt de l'ergotamine et la prescription de théophylline : le spasme, plus net à droite, siège au niveau des fémorales ; les collatérales sont ténues (mèches de fouet) ; il n'y a pas de plaques d'athérosclérose visible.

Il s'agit d'une femme de 38 ans qui prend quotidiennement 3,5 mg d'ergotamine (2 mg PO + 0,5 mg voie parentérale) depuis 6 ans, sans aucun trouble fonctionnel. Lors de l'ascension du Puy-de-Dôme, elle ressent des crampes douloureuses aux mollets qu'elle impute initialement à cet effort inhabituel. Mais les signes persistent et s'aggravent, le mois suivant, indépendamment de tout effort. Un mois après l'arrêt de l'ergotamine et la prise de théophylline, ces troubles disparaissent.

7ème exemple : Une insuffisance artérielle des membres inférieurs, avec étude artériographique, pléthysmographique, thermographique et par ultrasons, est décrite par YAO. Elle touche une patiente de 28 ans, migraineuse, qui, malgré une claudication intermittente au mollet gauche, depuis 18 mois, avec réduction progressive du périmètre de marche, continue néanmoins l'emploi de l'ergotamine (voie rectale) et augmente même les doses quotidiennes dans les derniers mois ; elle triple la dose prescrite. Une artériographie montre un spasme symétrique des fémorales superficielles sur toute leur longueur ainsi que des vaisseaux du mollet. L'évolution favorable cliniquement constatée 9 jours après l'application du traitement (arrêt de l'ergotamine, emploi de rhéomocrodex et héparine) est confirmée par une seconde artériographie montrant que les lésions précédemment décrites ont disparu.

.../...

b) autres localisations

α) évolution défavorable

1er exemple : La chronologie des faits dans l'observation de GOLDFISCHER permet de soulever l'hypothèse d'un phénomène immuno-allergique. Il s'agit d'une femme de 35 ans qui utilise de l'ergotamine, à des doses modérées, et depuis longtemps, lors de migraines. Alors que la dernière utilisation remonte à 4 mois, elle prend 2,5 mg de ce médicament (2 mg PO + 0,5 IM) et, 20 minutes après, ressent une douleur rétrosternale de type angineux avec apparition, les jours suivants, de signes de nécrose à l'électrocardiogramme, d'une leucocytose, d'une légère élévation des S G O T à 76 unités (8 ⟨ N ⟨ 40). Après stabilisation de toutes ces anomalies, 4 jours plus tard, la douleur rétrosternale récidive. Un nouvel électrocardiogramme révèle des signes nets de nécrose antéroseptale et, par la suite, une élévation des S G O T à 330 unités est constatée.

Il est important de noter que cette patiente n'était pas une angineuse connue (un précédent électrocardiogramme était en effet normal) et qu'elle n'avait jamais ressenti de signe d'intolérance vasculaire à l'ergotamine.

2ème exemple : HOLMES rapporte 5 cas d'occlusion vasculaire mésentérique ; 5 jeunes femmes Indiennes, âgées de 20 à 43 ans, ont pris de l'ergot dans un but abortif. Toutes décèdent, dans un état de collapsus, et, dans les 5 cas, l'examen anatomopathologique met en évidence des lésions de gangrène intestinale d'origine vasculaire.

.../...

B) évolution favorable

1er exemple : GUPTA et STROBOS rapportent, chez une femme de 21 ans, une baisse de l'acuité visuelle par papillite bilatérale oedémateuse, avec scotome en anneau, due à l'atteinte ischémique des fibres périaxiales du nerf optique. Cette papillite succède à la prise de 104 mg d'ergotamine per os en 14 jours, prescrite pour céphalées.

Ces anomalies disparaissent une semaine après l'arrêt de l'ergotamine.

2 - ergotisme "historique"

Après avoir passé en revue la plupart des cas actuels d'ergotisme publiés en langue française, anglaise et espagnole de 1949 à 1973, il convient de rappeler l'ergotisme "historique" qui a été une maladie d'actualité à plusieurs reprises du X ème au XIX ème siècle dans divers pays d'Europe. La consommation de farines de seigle souillées par le claviceps purpurea fut la cause de ce véritable fléau.

L'ergotisme revêtait deux types :

- d'une part, le type français, gangréneux, d'où les noms d'ignis sacer, feu des ardents, feu de Saint-Antoine, gangrène des Solognots,

- d'autre part, le type allemand, le type "raphanique", convulsif, avec paresthésies et hallucinations,

-, des formes mixtes ayant existé.

.../...

Dans l'ergotisme convulsif appelé "maladie du fourmillement", les accidents consistaient en des crises de fourmillements, en contractures douloureuses des membres en flexion, en sensation de chaleur brûlante, quelquefois de froid, parfois aussi en phlyctens, en sueurs, parfois en hallucinations, en états parfois maniaques, parfois mélancoliques.

Dans l'ergotisme à forme gangréneuse qui a causé des épidémies mémorables en France à diverses reprises, les accidents étaient presque toujours mortels : les paroxysmes s'accompagnaient de contractures spasmodiques, de douleurs, de sensations de brûlures au feu rouge suivies de gangrène.

3 - intoxication de Pont-Saint-Esprit

Plus proche de nous est l'intoxication de Pont-Saint-Esprit, dans le Gard, en 1951, qui frappa vivement l'opinion publique.

Nous rappellerons rapidement les circonstances dans lesquelles elle se produisit.

Sachons que :

- n'en fut responsable que le pain d'une seule boulangerie, lors des seules fournées des 15 et 16 août,

- il y eut 320 malades et 7 décès :
  - 3 parmi des personnes âgées fragiles
  - 2 parmi des sujets jeunes
  - 2 tardivement, au 2ème mois, chez des sujets auparavant mal portants.

.../...

Le tableau clinique se divise en 3 phases :

1ère phase : pendant 24 à 48 heures, les sujets se plaignirent d'anxiété, de sensation ébrieuse et de vertiges ; puis apparurent, des troubles digestifs, une sensation ~~sensation~~ de constriction pharyngée angoissante ; et, à l'examen, une mydriase, une hypothermie, une bradycardie, une hypotension. Enfin survinrent des alternances d'excitation et d'abattement, des troubles paroxystiques digestifs (vomissements) et vasomoteurs, généraux, ou aux extrémités des membres.

Pour la majorité des malades, tels furent les seuls symptômes ressentis.

2ème phase : chez certains malades, après une période d'accalmie, au cours de laquelle furent néanmoins souvent constatées, sensations de brûlures anales et buccales, sudations âcres, logorrhée, excitation, le tableau est dominé par des hallucinations : colorées, parfois terrifiantes (zoopsies, flammes) avec tendance à la défenestration, parfois professionnelles, quelquefois mystiques, macabres ou même gaies, avec, souvent, altération de la notion de distance et parfois compliquées d'une véritable confusion mentale.

Il a été observé, dans quelques cas, des contractures, des crises de tétanie, des convulsions, des crises comitiales. Une hyperazotémie transitoire a été signalée.

3ème phase, tardive, avec :

1) troubles paresthésiques et vasculaires : ce furent des acropathies à type, soit de syndrôme de Raynaud, soit de claudication intermittente avec, dans 2 cas, gangrène de certains orteils,

2) troubles cutanés à type de prurit, parfois d'urticaire,

3) troubles menstruels : hémorragies utérines chez les femmes en période d'activité génitale.

Mais l'interprétation des faits reste complexe car :

sur le plan clinique :

- certes, ces visions colorées, ces flammes, ces brûlures, ces troubles vasomoteurs, ces acroparesthésies avec deux cas de gangrènes, ces fureurs évoquent le "mal des ardents".

Mais certains symptômes diffèrent :

- les malades de Pont-Saint-Esprit étaient hypotendus et bradycardiques, alors que l'ergot global est hypertenseur et tachycardisant,

- en outre, l'ergot combat les métrorragies ; or, elles furent nombreuses à Pont-Saint-Esprit.

Par ailleurs, on est frappé par la prédominance des troubles neuropsychiques (en particulier des hallucinations) qui peut inciter à faire un rapprochement avec l'intoxication par le L.S.D. ; or le toxicologue HOFFMAN, involontairement (quelques années avant) et STOLL, volontairement (après l'affaire de Pont-Saint-Esprit), ont subi les effets de l'acide lysergique : ils ont été tous deux la proie d'hallucinations colorées avec troubles de l'appréciation des distances ; aussi se sont-ils demandés si parfois l'ergobasine, constante dans l'ergot, ne pouvait pas spontanément libérer son noyau d'acide lysergique.

.../...

sur le plan toxicologique

- la recherche d'alcaloïdes de l'ergot, et dans la farine, et sur les viscères prélevés, était, soit positive, soit négative, selon les experts toxicologues.

- on a procédé, de même, à la recherche de mercure dans un fongicide employé pour la conservation des graines de semence, sur le conseil d'un médecin suédois ayant constaté des accidents toxiques présentant certaines parentés avec Pont-Saint-Esprit.

Mais, là encore, les résultats ont été contradictoires :

- il n'a pas été tenu compte des rapports de STOLL et HOFFMAN : il n'a jamais été question de la recherche de l'acide lysergique ; il est à noter que celui-ci disparaît rapidement au contact de l'air.

D'après les experts, la seule explication à retenir est celle d'une souillure accidentelle par un toxique organomercuriel ; mais le pain de Pont-Saint-Esprit n'a pas été fait avec une graine traitée pour la semence.....

Aussi le mystère demeure-t-il encore entier : il n'est possible ni de démontrer, ni d'exclure que cette intoxication est liée à l'ergotisme.

*
* *

Il est nécessaire de faire précéder les discussions des cas cliniques rapportés d'un rappel des bases pharmacologiques des dérivés de l'ergot.

.../...

III - PHARMACOLOGIE

Ce chapitre est divisé en 5 points.

A) Chimie

L'ergot dérive d'un champignon, le claviceps purpurea, parasitant le seigle ; on a ainsi pu le cultiver en parasitant volontairement de jeunes épis. En outre, des essais de culture sur substrats synthétiques ou semi synthétiques ont pu donner des alcaloïdes. Les préparations officinales d'ergot sont très peu employées actuellement à l'exception d'un extrait injectable, l'ergotine. Les alcaloïdes légèrement modifiés par synthèse les ont remplacés.

1 - nature

L'ergot contient d'une part, des substances non spécifiques (tyramine, histamine, histidine, tyrosine, choline, putrescine), d'autre part, six alcaloïdes que l'on peut qualifier de spécifiques, car ils ne se trouvent que dans l'ergot et sont responsables de ses activités pharmacologiques particulières.

A chacun des six alcaloïdes naturels lévogyres (terminaison ine) correspond un stéréoisomère dextrogyre (terminaison inine) dont l'activité pharmacodynamique est beaucoup plus faible.

2 - classification

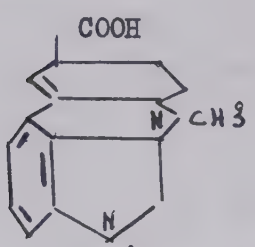
Nous envisagerons d'abord les alcaloïdes naturels ensuite les alcaloïdes hydrogènés et enfin les dérivés semi synthétiques.

.../...

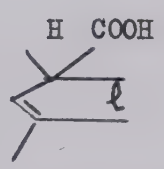
a) les alcaloïdes naturels

Nous empruntons la classification de CHEYNOL qui les divise en 2 groupes : le groupe de l'ergotamine et de l'ergotoxine et le groupe de l'ergométrine.

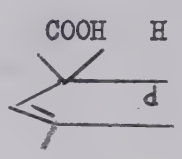
Tous deux ont le noyau commun de l'acide lysergique : C'est un composé indol ; c'est un acide amine aromatique contenant 5 doubles liaisons.



ac. lysergique



forme l



forme d

Il est important de signaler que l'action sympatholytique des alcaloïdes de l'ergot ne résulte pas de la portion acide lysergique mais du fragment basique.

α) groupe de l'ergotamine et ergotoxine

L'ergotamine et l'ergotoxine sont des dérivés polypeptidiques de l'acide lysergique. Ces alcaloïdes sont sympatholytiques et myotoniques. Ils sont insolubles dans l'eau.

- groupe de l'ergotamine à 33 atomes de C

↖ ergotamine ergotaminine ↗
↖ ergosine ergosinine ↗

.../...

- groupe de l'ergotoxine à 35 atomes de C.

Il est constitué par des homologues supérieurs du groupe précédent (2 - CH_2 en plus)

↖ ergotoxine ergotinine ↗

Ce sont en réalité deux mélanges alcaloïdiques que l'on a pu scinder en :

	ergocristine	ergocristinine
l ↖	ergokryptine	ergokryptinine ↗ d
	ergocornine	ergocorninine

β) <u>ergométrine - ergométrinine</u>

Ces 2 alealoïdes en C 19,uniquement myotoniques, sont solubles dans l'eau.

Ils sont chimiquement plus simples que les précédents, puisqu'ils se composent du noyau lysergique et de l'alaninol reliés entre eux par une fonction amide.

b) <u>les alcaloïdes hydrogénés</u>

La double liaison C9 - C10 de la molécule d'acide lysergique est relativement facile à hydrogéner. STOLL et ses collaborateurs ont préparé des dihydrodérivés de tous les alcaloïdes naturels.

Sont utiliés en thérapeutique :

d'une part, la <u>dihydroergotamine</u>*

d'autre part,la dihydroergocornine,

la dihydroergokryptine, dihydroergocristine et surtout l'association de ces 3 derniers corps en proportions égales = <u>l'hydergine</u>*

.../...

+ + + L'hydrogénation, fait important, décroît l'action vasoconstrictrive et par contre augmente l'activité adrénolytique .

c) les alcaloïdes semi-synthétiques

A partir de l'acide lysergique, il est possible de préparer de nombreux dérivés semi-synthétiques dont certains présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Aussi la méthylergobasine (methergin*) utilisée en thérapeutique comme constricteur utérin est un homologue de l'ergobasine dans lequel l'aminopropanol est remplacé par de l'aminobutanol.

La monoéthylamide (L A E 32) et surtout la diéthylamide de l'acide D lysergique (L S D 25) sont remarquables par leurs propriétés sur la sphère psychique.

B) Données toxicologiques de l'ergotamine

1 - D L 5 0

est la dose entraînant la mort de 50 % des animaux d'expérience :

la D L 50 est de 3,55 mg/kg pour le lapin recevant le produit par voie veineuse.

2 - symptômes observés à hautes doses

Des expériences ont été faites sur différentes espèces animales (grenouille - rat blanc - cobaye - chat - coq - lapin)

.../...

- L'action toxique vasculaire est observée de façon constante chez le rat (gangrène de la queue) et chez le coq (gangrène de la crête).

- L'action toxique sur le système nerveux central est obtenue chez les différentes espèces animales étudiées. Nous limiterons notre propos aux phénomènes observés chez le lapin.

a) action toxique vasculaire

1) L'injection sous cutanée d'une dose de 25 à 100 mg par kg provoque 5 à 7 jours après, chez le rat blanc, une pâleur de la queue qui se nécrose, puis tombe.

En même temps que la gangrène de la queue, on constate des plaques nécrotiques à l'endroit de l'injection après chute préalable des poils.

2) L'injection sous cutanée ou intramusculaire de 2 à 3 mg par kilo entraine, chez le coq, une demi-heure à une heure après celle-ci , une cyanose de la crête et des barbillons qui va s'accentuant. La gangrène de la crête ne se délimite seulement qu'après un à deux jours. En général, c'est la partie postérieure de la crête avec toute sa dentelure postérieure qui, nécrosée, tombe deux à trois semaines après.

b) action toxique sur le système nerveux central

Elle est étudiée chez le lapin après dose mortelle (injection sous cutanée ou intraveineuse). On observe d'abord une polypnée ; puis l'animal devient inquiet et légèrement excitable. Ensuite une ataxie marquée se produit ; la poitrine et la tête touchent le sol ; les pattes antérieures sont étendues ;

.../...

l'animal se déplace encore, mais exclusivement sur ses pattes postérieures. Puis l'animal a des mouvements saccadés de la tête et des secousses aux extrémités qui deviennent de plus en plus fréquents. Enfin, apparaît subitement un accès généralisé de convulsions cloniques et toniques entraînant la mort. Après la mort, l'animal tombe immédiatement en état de rigidité cadavérique.

C) Données pharmacocinétiques

Nous ne possédons que peu d'informations sur le métabolisme des dérivés de l'ergot de seigle.

Le foie semble en être le lieu de catabolisme.

Par ailleurs, des traces d'ergotamine ont été retrouvées dans différents organes : cerveau, rein, rate, muscles.

Enfin, l'excrétion serait urinaire.

D) Données pharmacologiques

Nous rappellerons successivement l'action pharmacologique des dérivés de l'ergot de seigle au niveau de l'utérus et du cerveau avant d'envisager leur action au niveau des vaisseaux.

1 - utérus

a) type d'action

Tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle agissent sur l'utérus par stimulation directe du myomètre : en effet,

.../...

l'utérus isolé répond aussi bien que l'utérus in situ.

b) expériences chez l'animal

ROTHLIN a étudié l'action de l'ergotamine (0,5 mg par voie veineuse) sur les mouvements de l'utérus gravide de lapine in vivo.

Après une période de latence, de 2 minutes, l'utérus gravide présente une augmentation notable de son tonus et de ses contractions rythmiques.

A noter que le seuil de réceptivité de l'utérus paraît inférieur à celui des vaisseaux puisque dans la même expérience la pression artérielle ne se modifiait pas.

c) en clinique

l'ergobasine, la méthylergobasine et l'ergotamine sont utilisés en obstétrique et en gynécologie pour leurs propriétés utérotoniques. L'utérus gravide est bien plus sensible aux dérivés de l'ergot de seigle que l'utérus non gravide et encore plus durant les derniers mois de la grossesse ou pendant le post partum.

d) variations en fonction de la classe

L'action ocytocique par effet musculotrope direct est variable selon la classe à laquelle appartiennent les différents dérivés de l'ergot.

- l'ergotamine est le plus puissant des dérivés de l'ergot quant à ses propriétés utérotoniques, mais l'effet utérin ne se

.../...

manifeste qu'après un certain temps de latence (15 à 20 minutes par voie IM) et se prolonge 12 à 24 heures. Les autres effets de la substance, notamment hypertenseur et émétisant, se manifestent parfois de façon gênante.

- l'ergobasine et la méthylergobasine sont actives aussi bien par voie parentérale que buccale ;

. l'ergobasine a une action rapide et brève : 2 à 4 heures. Son effet hypertenseur lui fait souvant préférer le dérivé méthylé,

la méthylergobasine a, en effet, une action utérine plus intense, plus rapide, et plus durable (2 à 8 heures) que celle de l'ergobasine et provoque très rarement une élévation de la tension artérielle : c'est la mieux tolérée des 3 substances.

- quant aux dérivés dihydrogénés, ils n'ont pas de propriétés ocytociques sur les animaux testés ;par contre, ils ont une action utérotonique chez la femme enceinte à terme.

e) variations en fonction de la dose

L'effet observé au niveau du myomètre est variable selon les doses administrées :

- après de petites doses, la force des contractions et ou la fréquence augmentent ; mais les contractions sont suivies d'une phase de relaxation normale.

- après de hautes doses, les contractions deviennent puissantes et tétaniques avec non retour au tonus de repos.

.../...

2 - système nerveux central

dont nous envisagerons les effets principaux : cardiovasculaire d'origine centrale, sédatif et émétisant.

a) fréquence cardiaque

On sait que les alcaloïdes naturels et hydrogénés de l'ergot de seigle exercent un effet bradycardique. Cette action ne peut être de nature périphérique, car, même à des doses particulièrement élevées, il n'a jamais été enregistré de bradycardie nette sur le coeur isolé de grenouille, de lapin, de chat, et ni sur la préparation coeur-poumons.

Mais l'injection intraveineuse d'un alcaloïde naturel ou hydrogéné de l'ergot de seigle à un animal intact entraîne une bradycardie (ROTHLIN) : elle est due à une stimulation vagale centrale et peut être aussi à une dépression centrale du tonus sympathique (GOODMAN et GILMAN).

b) inhibition des réflexes sinocarotidiens barosensibles

Cette propriété que possèdent aussi bien les alcaloïdes naturels qu'hydrogénés a été mise en évidence par ROTHLIN et confirmée par la suite par HEYMANS et REGNIERS.

Les deux faits suivants plaident en faveur de la nature centrale de cette inhibition :

1) elle peut être provoquée par des doses d'alcaloïdes trop minimes pour déclencher un effet sympatholytique,

2) les courants d'action des nerfs centripètes issus du sinus carotidien (nerf de Hering) ne sont pas influencés tandis que les courants d'action des nerfs centrifuges sont supprimés.

c) effet sédatif

.../...

HESS a démontré l'action hypnotique de l'ergotamine appliquée dans le troisième ventricule chez le chat.

ROTHLIN a prouvé que l'ergotamine renforce l'action hypnotique du phénobarbital.

DAVID et SEEMLER ont décrit la potentialisation de l'action analgésique de la morphine et de l'isomethadon par les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Enfin, il convient de rappeler que le L S D 25 est un alcaloïde semi-synthétique à partir de l'acide lysergique.

d) effet émétisant

Toutes les alcaloïdes de l'ergot de seigle ont un effet émétisant [illegible] ; les dérivés dihydrogénés l'ont à un degré moindre.

3) effet vasculaire

L'effet vasculaire est complexe et encore incomplètement expliqué. Il semble qu'il résulte d'une double action.

- vasoconstriction périphérique,
- vasodilatation probablement par action centrale prédominante.

L'importance respective de ces deux actions varie suivant la classe chimique des dérivés de l'ergot. La première action est la plus importante pour les dérivés naturels (ergotamine) tandis que la seconde prédomine pour les dérivés hydrogénés.

Avant d'aborder ces deux actions, rappelons très succintement la classification d'ALQUIST :

.../...

- la stimulation des récepteurs α vasculaires entraîne une vasoconstriction,

- celle des récepteurs β vasculaires une vasodilatation.

De même, rappelons que si la noradrénaline est active sur les récepteurs α , l'adrénaline stimule les récepteurs α et β .

a) <u>effet vasoconstricteur périphérique</u>

α) mise en évidence

L'effet vasoconstricteur est mis en évidence notamment :

- par provocation d'une gangrène de la queue du rat avec des doses élevées d'ergotamine,

- par l'expérience d'INNES : la première injection de 50 microgrammes d'ergotamine par kilo chez des chats anesthésiés entraîne invariablement une augmentation de leur pression artérielle.

β) origine

Cet effet est d'origine périphérique puisque :

- l'ergotamine provoque une vasoconstriction sur des artères isolées perfusées,

- et que la vasoconstriction est aussi bien obtenue chez des sujets sympathectomisés que chez des sujets non sympathectomisés.

γ) particularité

= phénomène de non reproductibilité : en effet on sait que, <u>in vivo</u>, chez l'animal, l'action vasopressive d'une première dose d'ergotamine n'est pas reproductible lors de l'application d'une seconde dose.

.../...

Ces résultats ont été confirmés par INNES in vitro sur la vasoconstriction de lambeaux artériels isolés.

b) effet vasodilatateur probablement par action centrale prédominante

α) mise en évidence

- L'effet vasodilatateur est mis en évidence par le phénomène de DALE : l'ergotamine inverse les effets de l'adrénaline, c'est-à-dire qu'une injection d'adrénaline, suivant l'administration d'ergotamine, entraîne une hypotension par stimulation des récepteurs β vasculaires.

Par contre, les effets de la noradrénaline, qui n'agit pas sur les récepteurs β vasculaires, sont seulement supprimés ou diminués.

- Pour GOODMAN, GILMAN et FRIEDMAN, les doses d'ergotamine entraînant une vasodilatation sont supérieures à celles responsables d'une action vasoconstrictrice.

β) origine centrale

Si l'on admet que l'effet d'une dose donnée d'un dérivé donné sur la tension artérielle est la résultante de son action vasoconstrictive et de son action sympatholytique, l'obtention d'un effet hypertenseur plus important chez l'animal spinal que chez l'animal intact plaide en faveur de l'origine centrale de l'action sympatholytique.

Nous n'avons pas relevé dans la littérature d'expérience plus démonstrative.

.../...

γ) particularité

Il faut insister sur le fait que cette action hypotensive (tout au moins pour l'ergotamine) ne peut être mise en évidence que si la tension artérielle a été préalablement élevée artificiellement par une surcharge d'adrénaline.

c) Signification profonde de ces phénomènes

- Il nous est apparu que l'action de l'ergotamine sur un certain nombre de muscles lisses (notamment les muscles lisses artériels) était de type "adrénaline like". Ainsi, elle entraîne une contraction de la membrane nictitante du chat (DALE).

- En ce qui concerne le système vasculaire, il ressort des travaux d'INNES que l'ergotamine pourrait agir directement sur les récepteurs α des parois artérielles. Ainsi, après une dose d'ergotamine, l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline est supprimé. Mais si, conjointement à la première application de l'ergotamine, on protège les récepteurs α par un excès d'adrénaline, la réponse vasoconstrictrice d'une deuxième application d'ergotamine ou d'adrénaline est conservée.

Ces phénomènes sont en faveur d'une compétition entre adrénaline et ergotamine au niveau des récepteurs α. L'ergotamine semble avoir un effet vasoconstricteur périphérique bref, puis entraîner en blocage prolongé du récepteur α à toute nouvelle action pharmacologique à visée pressive, y compris sa propre action (phénomène de non reproductibilité).

- Tout ceci reste actuellement assez hypothétique mais est peut être à rapprocher de l'absence de corrélation entre la gravité des accidents cliniques et le nombre de jours de traitement par l'ergotamine, comme nous le reverrons.

.../...

- En outre, cet effet "adrénalinelike" n'est pas transposable à l'ensemble des muscles lisses (inhibition de l'action myorelaxante de l'adrénaline sur le jéjunum de chien rapportée par ROTHLIN, myosis chez le chat, alors que l'adrénaline entraîne une mydriase, décrit par YONKMAN).

- Quoiqu'il en soit, l'étude pharmacologique des possibilités d'inhibition de l'effet vasoconstricteur de l'ergotamine nous a paru du plus vif intérêt pour établir les bases logiques de la thérapeutique des accidents d'ergotisme.

Or ces possibilités sont diversement appréciées :

pour FRIEDMAN, VON STORCH, et ARAKI, la dibenamine n'inhibe pas l'effet vasoconstricteur des dérivés de l'ergot de seigle,

mais pour INNES, l'inhibition par la dibenzyline peut être obtenue in vivo et in vitro.

La discordance entre ces deux résultats peut d'abord s'expliquer par la différence de degré d'activité entre ces 2 substances.

D'autre part, dans les travaux de INNES, in vitro, l'application simultancé de dibenzyline et d'adrénaline (protection des récepteurs α) n'entraîne plus de prévention de l'effet vasoconstricteur de l'ergotamine, ni de l'adrénaline.

Il est à noter que pour LANDS l'effet vasodilatateur des β^+ ne peut pas être mis en évidence en cas de prétraitement par l'ergot amine; il y aurait même une élévation de la pression artérielle, car les β^+ augmentent le rythme cardiaque sans parvenir à modifier la vasoconstriction induite par l'ergotamine.

.../...

IV - DISCUSSION

A - Terrain

Nous avons étudié les dossiers de 45 malades, en comptant celui de notre patiente :

- le plus âgé d'entre eux a 68 ans (cf Annexe II n° 33)
- le plus jeune a 20 ans (cf Annexe II n° 4-8)
- la moyenne d'âge étant de 38 ans.

La répartition s'établit comme suit :

hommes : 3
femmes : 42

Le motif de la prise d'ergotamine est :

- chez les 3 hommes, la survenue de migraines
- chez les femmes,
  - 7 ménométrorragies
  - 1 prurit
  - 5 tentatives d'avortement
  - 28 migraines
  - 1 motif non précisé

La disproportion entre le nombre de cas féminins et masculins ne s'explique donc, ni par le nombre de ménométrorragies, ni par le nombre de tentatives d'avortement ; elle n'est qu'incomplètement expliquée par le terrain migraineux où l'on reconnaît habituellement une légère prédominance féminine.

Dans ces conditions, peut on penser que la femme est plus "susceptible" que l'homme ?

.../...

Nous évoquerons ce problème lorsque nous parlerons de la susceptibilité individuelle.

B - Posologie

où nous envisagerons :

1) fréquence des accidents en fonction de la dose quotidienne

Sur les 45 observations rapportées d'accidents dûs à l'ergotamine :

- 28 sont consécutifs à la prise de doses thérapeutiques (cf Annexe II n°s 2 - 3 - 4 - 6 - 8 - 10(2) - 11 - 12(1) - 13 - 14 - 15 - 16 - 20(3) - 21 - 24(2) - 25 - 26 - 27 - 28 - 29(2) - 32 - 33 - 35).

- 17 à la prise de doses excessives (cf Annexe II n°s 1 - 5 - 7 - 9 - 12(1) - 17 - 18 - 19 - 22(5) - 23 - 30 - 31 - 34).

Rappelons que les doses thérapeutiques sont inférieures ou égales à :

4 mg par jour par voie buccale
4 mg par jour par voie rectale
0,5 mg par jour par voie parentérale

La comparaison de ces deux chiffres n'est pas significative en soi, puisqu'ils devraient être rapportés au nombre d'utilisateurs d'ergotamine à doses normales ou exagérées.

Il apparaît qu'il existe une relation entre la dose quotidienne et la fréquence des accidents, en comparant la rareté et la sporadicité des cas publiés au caractère épidémique des

.../...

intoxications alimentaires accidentelles décrites sous le vocable d'ergotisme historique.

2) gravité des accidents en fonction de la dose quotidienne

Sur les 28 observations concernant des accidents survenus pour des doses thérapeutiques, 7 évolueront défavorablement (cf Annexe II n°s 4 - 6 - 8 - 26 - 27 - 32 - 33)

soit 25 %

Sur les 17 observations concernant des doses excessives, 7 également ont évolué vers l'aggravation (cf Annexe II n°s 7 - 17 - 22[5].

soit 40 %

La comparaison statistique entre ces deux pourcentages n'a qu'une signification limitée, car elle doit être nuancée :

- du fait du petit nombre de cas,
- du fait que, dans le 2ème groupe, 5 observations (cf Annexe II n°s 1 - 12[1] - 17 - 18 - 31 concernent en fait des doses à peine supérieures à la normale et qui sont même prônées par certains auteurs (inférieures ou égales à 7 mg par jour per os ou par voie rectale).

- du fait que, dans les intoxications nettement massives, prises dans un but abortif à doses d'ailleurs imprécisées (cf Annexe II n° 22) le pourcentage de décès atteint 100 %.

- enfin, du fait du caractère constamment gangréneux et très fréquemment mortel de l'ergotisme historique en France.

.../...

Au total, la corrélation entre la dose quotidienne et la gravité des accidents paraît nettement marquée.

3) précocité des signes d'intolérance vasculaire en fonction de la dose quotidienne.

a/ Dans 21 des 28 cas survenus après des doses thérapeutiques d'ergotamine, le délai écoulé entre le début de la prise du médicament et l'apparition des premiers signes vasculaires est connu.

Le délai moyen est de 437 jours. Ce chiffre n'est cependant peu significatif, car 4 malades chez lesquels les signes sont apparus respectivement après 15 mois, 1 an, 2 ans et 8 ans (cf Annexe II n°s 2 - 10(1) - 24(1) - 27) ne prenaient de l'ergotamine que de façon discontinue.

En éliminant ces 4 cas, le délai tombe à

278 jours,

chiffre qui doit lui même être interprété avec prudence, en raison d'écarts considérables enregistrés :

de 1 à 3 jours : 8 cas
de 4 à 12 jours : 4 cas
} = soit 75 % des cas

de 13 jours à 2 mois : 2 cas
de 2 mois à 6 ans : 3 cas

b/ Parmi 3 des 17 cas survenus après des doses franchement excessives (>7 mg /jour) le même délai est connu (à noter qu'il n'est malheureusement pas précisé pour les 5 malades d'HOLMES,

.../...

jeunes Indiennes après prise dans un but abortif).

Le délai est de 39 jours,

chiffre nettement inférieur au délai de réaction après doses thérapeutiques.

Avec les réserves déjà formulées qui tiennent :

- au petit nombre de cas examinés,
- à l'incertitude des affirmations des malades,
- à la méconnaissance, notamment dans le deuxième groupe d'observations après doses franchement excessives, (plus de 75 % des cas) d'un pourcentage important de délai,

On constate, néanmoins, une plus grande précocité des signes d'alarme dans les cas où les doses sont excessives.

Pour fragile qu'elle soit, cette constatation, fondée sur l'étude d'un petit nombre de cas récents, est conforme aux connaissances que l'on a de l'ergotisme historique.

Nous avons montré que la précocité d'apparition des signes d'alarme, ainsi que la fréquence et la gravité des accidents augmentaient avec la dose quotidienne. Cependant, ceci n'explique pas tout.

Nous avons donc cherché quelle pouvait être l'incidence de :

- l'ancienneté des prises
- du mode d'administration.

.../...

C - Ancienneté des prises

1) fréquence des accidents en fonction de l'ancienneté des prises.

En pratique, ces commentaires ne concernent que les migraineux.

Nous avons utilisé pour cela les 28 observations où les doses quotidiennes sont comparables car inférieures ou égales à la limite supérieure des doses thérapeutiques.

16 cas sont survenus après un traitement prolongé (arbitrairement choisi comme étant de durée supérieure à 15 jours).

12 cas après un traitement court.

Observons, à nouveau, que ces chiffres peuvent ne pas traduire le nombre réel de malades utilisant chacun des schémas thérapeutiques.

2) gravité des accidents en fonction de l'ancienneté des prises.

- Sur les 12 observations portant sur un traitement court, on relève 5 cas dont l'évolution est favorable ; 2 d'entre eux sont des contre-indications à l'emploi de l'ergotamine : (cf Annexe II : n°s 26 - 33).

- Sur les 16 observations portant sur un traitement prolongé, on note 2 cas dont l'évolution est défavorable, l'un d'entre eux étant une contre-idication à l'emploi de l'ergotamine : (cf Annexe II n° 32).

.../...

L'ancienneté des prises ne semble donc pas aggraver les accidents, sans qu'il soit possible de se prononcer nettement sur ce point, en raison du petit nombre de cas étudiés.

D - Mode d'administration

Pour l'ergotamine, il existe trois voies d'administration : buccale, parentérale et rectale.

Nous avons comparé l'évolution selon la voie d'administration fixe chez un même malade, en ne nous intéressant néanmoins qu'aux deux voies les plus employées : voie buccale et voie rectale.

Notre étude n'a donc porté que sur 19 cas (parmi les 28 après doses thérapeutiques) ainsi répartis :

évolution	voie orale	voie rectale
favorable	7	7
défavorable	4	1
	11	8

Si l'on rappelle que l'ergotamine est mieux absorbé par voie rectale que par voie buccale, on peut être surpris des résultats de cette étude, qui fait apparaître un pourcentage d'évolution défavorable plus élevé après prise orale.

Il convient donc de ne pas en tirer des conclusions décisives.

.../...

Au terme de ce chapitre

Les points suivants concernant la prescription de l'ergotamine nous paraissent devoir être soulignés :

- nécessité de ne pas dépasser une dose quotidienne d'ergotamine de 4 mg/j PO, 4 mg/j par voie rectale, 0,5 mg /j par voie parentérale, étant donné l'incidence, soulignée plus haut, de la dose sur la fréquence et la gravité des accidents,

- préférence pour des traitements brefs, soit de durée inférieure à 15 jours. Il s'agit ici d'une règle plus empirique que démontrée. Mais il semble cependant préférable, chez des migraineux par exemple, d'utiliser la dihydroergotamine*, en traitement prolongé, puisque ses effets vasoconstricteurs sont nettement moins marqués,

- une bonne tolérance de l'ergotamine pendant des mois n'implique pas qu'elle se confirmera à la poursuite du traitement (car elle est parfois remise en cause) ou à la reprise de celui-ci,

- possibilité d'accidents vasoconstricteurs à l'arrêt brusque du traitement prolongé. Ce fait n'a été rapporté que par un auteur (cf Annexe II n° 3). Il mérite d'être connu, mais, étant unique et non expliqué, il ne nous paraît pas justifier de précautions particulières dans les règles habituelles de prescription,

- enfin, et surtout, nécessité pour le médecin de connaître les signes d'intolérance vaculaire à l'ergotamine et d'en informer le patient. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point.

.../...

Toutefois ces conclusions ne peuvent, à notre avis, expliquer à elles seules les accidents rapportés. Nous n'en voudrions pour preuve que :

- la rareté des accidents par rapport au nombre d'utilisateurs de l'ergotamine et au nombre probable de patients qui l'emploient suivant des schémas posologiques inconsidérés,

- la survenue d'accidents sévères pour des doses minimes prises pendant quelques jours.

Force est donc de supposer, avec d'autres auteurs, (cf Annexe II n°s 20 - 28) l'existence de prédispositions individuelles aux accidents vasculaires dûs à l'ergotamine.

Nous nous proposons de rechercher s'il existe des arguments pour penser que cette prédisposition pourrait être liée à :

- une maladie artérielle sous jacente,
- une "hyperabsorption" du produit,
- une anomalie du catabolisme hépatique de l'ergotamine,
- des facteurs hormonaux,
- un mécanisme immunoallergique.

E - Susceptibilité individuelle

1) nature

a) est-elle liée à une maladie artérielle préexistante ?

En dehors de l'observation de WOLPAW (cf Annexe II n° 33) concernant une thrombose de l'artère linguale déclenchée par l'ergot

.../...

chez une femme ayant une maladie de HORTON ignorée , et de celle de FAIRNBAIN (cf Annexe II n° 12[1] concernant une maladie athéromateuse méconnue chez une femme de 64 ans, dans aucun autre cas n'est constatée d'artériopathie préalable, notamment sur les artériographies (21 observations) où aucun signe d'athérosclérose n'est décelé.

Nous avons nous même vérifié, chez la patiente hospitalisée dans le service de M. le Professeur CATINAT, l'intégrité de la paroi vasculaire au niveau d'une artère aisément biopsiable.

Les discrètes anomalies parfois constatées lors de l'étude histologique des pièces d'amputation sur la paroi artérielle (cf Annexe II n°s 32 - 33 - 35) et les thrombi parfois signalés (cf Annexe II n°s 6 - 32) nous paraissent en rapport avec l'action toxique de l'ergot, probablement par le biais du spasme et de la stase circulatoire et non en relation avec une artériopathie sous jacente méconnue.

Ceci ne veut pas dire que les règles de contre-indication à l'emploi de l'ergotamine dans les maladies athéromateuses doivent être abandonnées ; bien au contraire, car il est bien évident qu'un artériospasme sur un réseau artériel déjà déficient serait susceptible d'aggraver le cas. En revanche, aucun argument ne permet de penser que les accidents ischémiques constatés avec l'ergotamine sont liés à une athérosclérose préexistante.

b) <u>est-elle liée à un phénomène d'hyperabsorption intestinale</u> ?

Les cas étudiés ne permettent pas de répondre à cette question puisqu'aucun dosage d'ergotamine sérique n'a été réalisé.

.../...

On peut imaginer que la généralisation prochaine des dosages radioimmunologiques des médicaments palliera dans l'avenir cette carence, car cette méthode est appelée à jouer un grand rôle dans nos connaissances pharmacocinétiques et constituera l'outil de travail indispensable pour les centres de pharmacovigilance.

c) Est-elle liée à une anomalie du catabolisme hépatique ?

Nous avons retrouvé 2 observations, celles de KENNEY et de WHELTON, où l'évolution de l'artériospasme s'est avérée particulièrement sévère chez les malades présentant une "maladie hépatique" préexistante.

Il s'agissait :

- dans un cas de retention biliaire chronique (cf Annexe II n° 26)
- dans un cas d'hépatite virale (cf Annexe II n° 32)

Cette plus grande gravité des accidents laisse penser qu'un déficit enzymatique hépatique pourrait modifier la pharmacocinétique de l'ergotamine en accroissant sa toxicité.

Peut-on imaginer que des particularités enzymatiques infracliniques soient responsables des autres accidents ? De tels phénomènes sont bien connus pour expliquer la variabilité d'efficacité et de toxicité de l'isoniazide, des IMAO, etc..... Là encore, en ce qui concerne l'ergotamine, la question reste posée, puisque, aucune ponction biopsie hépatique avec étude enzymologique n'a été réalisée dans les cas rapportés.

.../...

Quoiqu'il en soit, il apparaît que toute maladie hépatique sévère ou en évolution doit contre-indiquer formellement tout traitement par l'ergotamine.

d) Est-elle liée à des facteurs hormonaux ?

Comme nous l'avons dit plus haut, la prédominance féminine écrasante est peu expliquée par les motifs de prescription.

Il est bien évident que, si l'équilibre hormonal joue un rôle dans le déterminisme des accidents (son rôle est démontré par l'action myotonique sur l'utérus gravide), ce rôle ne saurait être exclusif, car toutes les femmes ne font pas, heureusement, d'intolérance à l'ergotamine !

Mais il est permis de penser que les oestrogènes, ou la progestérone, ou encore un taux élevé de prolactine, créent des conditions plus favorables à l'éclosion des accidents vasculaires de l'ergotamine ; or les oestrogènes ont plutôt une action vasodilatatrice, et, à notre connaissance, ni la progestérone, ni la prolactine n'ont d'action définie sur la circulation systémique. Aucune conclusion ne saurait donc être formulée.

A cet égard, néanmoins, nous voudrions rappeler que plusieurs dérivés de l'ergot de seigle pourraient avoir une influence sur l'équilibre hormonal en inhibant la libération de la prolactine ; l'utilisation thérapeutique commence à apparaître, notamment, pour la 2 α bromoergokryptine.

.../...

e) Est-elle liée à un mécanisme immumoallergique ?

Ce sont certaines séquences chronologiques qui nous incitent à formuler cette hypothèse : dans l'observation de GOLDFISCHER (cf Annexe II n° 17), un vasospasme est rapidement apparu (20 minutes) à la suite d'une nouvelle prise d'ergotamine intervenant 4 mois après la précédente.

Cependant, il n'y avait aucune manifestation allergique concomitante.

Aussi serait-il intéressant de faire pratiquer à chaque cas d'ergotisme un test de transformation lymphoblastique avec antigène ergotamine.

2) moyens de mise en évidence

A la lecture de l'observation d'ENGE (cf Annexe II n° 10(1)) on pourrait croire aisée la mise en évidence d'une susceptibilité individuelle à l'ergotamine par la pratique d'un test provocateur avec surveillance oscillographique puisque, cet auteur rapporte la disparition des oscillations au niveau des membres dans les heures qui ont suivi l'administration d'une dose test de 2 mg d'ergotamine chez une malade ayant eu un artérispasme lors d'un traitement antérieur.

En fait, lors d'une prise ultérieure d'ergotamine (1 mg) cette malade n'a pas eu de modifications notables des oscillations et ce fait a également été rapporté par HOFFSTETER (cf Annexe II n° 21).

.../...

Il est donc vraisemblable que cette susceptibilité individuelle présente une certaine variabilité avec le temps et bien des facteurs hypothétiques peuvent être supposés (variation de l'absorption en fonction du pH intestinal ? variation de l'équilibre hormonal en fonction du cycle ? etc.).

De toute façon, le bien fondé d'un test provocateur nous paraît discutable au moins à deux égards :

- d'un point de vue éthique

Chez un sujet qui a présenté un accident vasculaire dû à l'ergotamine, l'administration du même produit représente un risque peu admissible. Nous n'en voulons pour preuve que l'allure inquiétante de l'artériospasme lors du test provocateur dans l'observation d'ENGE, qui a justifié la mise en route de moyens thérapeutiques non négligeables.

- sur la validité des conclusions

Dans le domaine de la tolérance individuelle, il va de soi que le résultat d'un test pratiqué sur un malade n'est pas généralisable. Si l'on retient, d'ailleurs, l'hypothèse d'un mécanisme immunoallergique, la susceptibilité de patients divers doit même être fondamentalement différente.

L'octroi d'une dose test d'ergotamine n'a d'intérêt que s'il permet de prévoir qu'un malade déterminé subira un accident vasculaire s'il utilise ce produit : seule une étude prospective a donc un sens, et non une étude rétrospective.

.../...

Or rien ne démontre que la susceptibilité individuelle d'un malade testé n'évoluera pas.

En pratique, il est difficile de prévoir une éventuelle hypersensibilité à ce médicament ; on peut, bien sûr, juger préférable de commencer par de petites doses mais ceci ne repose sur aucune base scientifique. En tout cas, il faut attacher la plus grande importance au moindre signe d'alarme.

F - Signes d'alarme

Sont difficiles à distinguer de ceux de la période d'état.

Nous avons, par convention, considéré comme signes d'alarme les premiers signes inquiétant le malade, comme signes de la période d'état ceux suffisamment importants pour justifier l'hospitalisation.

Par souci de simplification, nous avons limité notre propos à l'atteinte des membres, qui est la plus fréquente et la seule que nous ayons personnellement observée.

Ce sont :

- dans 26 cas: des douleurs à l'effort soit au niveau des membres supérieurs, soit au niveau des membres inférieurs,

- dans 8 cas: un engourdissement douloureux des extrémités,

- dans 9 cas : une sensation de froid aux pieds et mains.

.../...

Le délai d'apparition entre le début de la prise d'ergotamine et leur survenue est extrêmement variable (de 24 heures à 8 ans) (cf paragraphe IV B-3).

Dans 5 cas (cf Annexe II n°s 4 - 8 - 24[1] - 30 - 35) l'ischémie aiguë s'installe si brutalement qu'un diagnostic d'embolie ou de thrombose artérielle est posé.

Dans les 31 autres cas, les signes s'aggravent avec la poursuite de l'ergotamine et motivent alors l'hospitalisation.

Ce sont :

- dans 26 cas : des douleurs aux membres lors d'efforts de plus en plus minimes,

- dans 5 cas : de douleurs au repos.

A l'examen sont constatés :

- des troubles cutanés à type de pâleur, oedème, marbrures, cyanose dans 17 cas,

- une diminution nette de la chaleur locale dans 27 cas,

- une diminution ou une abolition des pouls dans tous les cas,

- parfois des signes de neuropathie périphérique ischémique.

.../...

Au total, l'important est de connaître la possibilité éventuelle d'accidents vasoconstricteurs avec le tartrate d'ergotamine, même à des doses thérapeutiques, de prévenir le malade de cette éventualité et de lui conseiller d'arrêter l'ergotamine au moindre signe d'intolérance vasculaire.

En outre, au cours d'un traitement prolongé chez le migraineux, même si les premières prises n'ont entraîné aucun effet indésirable, le malade n'est pas pour autant à l'abri d'accidents vasoconstricteurs ultérieurs.

G - Artériographie

Nous nous proposons maintenant d'étudier l'aspect artériographique des vasospasmes après ergotamine.

Tout d'abord, nous précisons que nous n'avons pas fait d'artériographie chez la malade traitée dans le service de M. le Professeur CATINAT, puisque le diagnostic était hautement probable, et que les résultats de cet examen ne nous paraissaient pas, à la lecture de la littérature, devoir déboucher sur une attitude thérapeutique précise.

Nous avons relevé, dans notre recherche bibliographique, 21 artériographies faites au cours même du vasospasme dont :

- 18 au niveau des membres inférieurs
- 5 au niveau des membres supérieurs.

Ces artériographies mettent en évidence des artères fines et grêles à peine visibles sans vascularisation musculaire objectivable.

.../...

La disparition de ces lésions après guérison clinique a été constatée dans 12 cas (cf Annexe II n°s 10(1) - 20(3) - 21 - 11 - 14 - 24(1) - 29(2) - 30 - 34).

Les constatations sont les suivantes :

1) le caractère régulier du vasospasme est un signe constant retrouvé dans toutes les observations,

2) dans la grande majorité des cas, lorsque le vasospasme siège aux membres inférieurs, il respecte l'aorte, et les artères iliaques et débute au niveau des artères fémorales.

Néanmoins, l'atteinte de l'aorte a été constatée à deux reprises (cf Annexe II n°s 10(1) - 14). Faut-il rapprocher cette rareté de l'atteinte aortique avec le fait qu'il s'agit d'une artère de type élastique alors que les artères des membres sont de type musculaire ?

En outre, une vasoconstriction, certes discrète, des artères iliaques a été signalée dans deux cas (cf Annexe II n°s 20(1) - 10(1)).

De plus, un rétrécissement de type fibromusculaire des artères rénales a été décrit dans une observation (cf Annexe II n° 14).

3) au niveau des artères des membres :

- le vasospasme peut prédominer d'un côté ; cette asymétrie de répartition de la vasoconstriction est notée dans 7 observations (cf Annexe II n°s 18 - 20(2) - 21 - 24(2) - 29(1)),

.../...

- la sténose d'une artère peut être plus marquée au niveau de son segment distal qu'au niveau de son segment proximal ; ce fait a été constaté dans 5 cas (cf Annexe II n°s $10^{(1)}$ - 11 - $20^{(2)}$ - $24^{(1)}$),

- la présence de vaisseaux collatéraux dilatés est signalée dans 3 cas (cf Annexe II n°s $10^{(1)}$ - 11 - $24^{(1)}$).

Est-ce par la structure histologique particulière que ces vaisseaux auraient des réponses différentes de celles des territoires artériolaires tributaires ? Rien ne nous autorise à le dire. Néanmoins, il faut, peut être, rapprocher ces constatations de la notion que les vasodilatateurs exercent leur action à un degré moindre sur les vaisseaux collatéraux qu'au niveau du territoire principal.

4) une thrombose secondaire au vasospasme est mise en évidence à l'artériographie dans un cas (cf Annexe II n° 27).

Au total l'hétérogéneité de la vasoconstriction reste à élucider.

H - Etudes anatomopathologiques

La réalité du spasme artérioveineux n'est plus à discuter puisqu'elle est prouvée et radiologiquement (dans 21 observations) et de visu lors d'exploration vasculaire (cf Annexe II n°s 3 - 7 - 8 - 35).

Nous avons pratiqué une biopsie d'une artère facilement accessible, l'artère temporale superficielle, pour vérifier l'intégrité de la paroi artérielle.

.../...

Dans notre étude bibliographique, nous relevons 8 observations où des biopsies sont faites dans les zones affectées par le spasme (cf Annexe II n°s 6 - 7 - 26 - 27 - 31 - 32 - 33 - 35).

- dans aucune, il n'a été constaté de maladie vasculaire spécifique,

- à noter, cependant, l'existence de nombreux thrombi dans les lumières vasculaires dans 2 cas (cf Annexe II n°s 6 - 32) ; cette constatation est importante puisqu'elle semble justifier l'emploi d'anticoagulants au cours du traitement de ces vasospasmes.

I - Traitement

Le traitement des vasospasmes après ergotisme est difficile car :

- d'une part, il n'y a pas d'antidote spécifique des dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle,

- d'autre part, l'effet vasculaire de ces différents dérivés est complexe et encore incomplètement expliqué.

La thérapeutique des divers auteurs des observations rapportées a été la suivante :

. dans les cas où les signes ischémiques étaient modérés, suppression de l'ergotamine qui a entraîné en quelques jours la guérison clinique (cf Annexe n°s 10(2) - 11 - 12(2) - 19 - 21 - 24(1) - 25 - 29(1))

. dans les cas où le tableau clinique était alarmant,

.../...

différents traitements associés à la suppression de l'ergotamine ont été mis en oeuvre.

Ce sont :

- l'emploi de substances antisludges,
- l'emploi d'anticoagulants,
- la sympathectomie ou le blocage pharmacodynamique,
- l'emploi de vasodilatateurs, notamment pour la patiente traitée dans le service de M. le Professeur CATINAT,
- le recours à l'oxygénothérapie hyperbare.

Nous passerons en revue successivement chacun de ces procédés thérapeutiques qui ont d'ailleurs fréquemment été utilisés simultanément.

1) substances antisludges.

Les substances antisludges ont pour but de favoriser l'écoulement du sang dans les vaisseaux en s'opposant aux agrégats erythrocytaires intra-artériolaires.

Le dextran de poids moléculaire bas (rhéomacrodex) associé à d'autres moyens thérapeutiques a été utilisé, avec succès, dans quatre cas (cf Annexe II n°s 1 - 28 - 29 - 34).

2) anticoagulants

Un traitement anticoagulant par l'héparine ou par les antivitamines K a été institué dans 13 cas : (cf Annexe II n°s 1 - 3 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 13 - 14 - 20(1) - 29(1) - 30 - 34).

Le but est de limiter la thrombose artériolaire consécutive tant au ralentissement circulaire marqué qu'aux lésions éventuelles de l'intima à la suite de l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine.

.../...

Il nous semble, tout au moins dans les cas sévères, justifié, puisque la présence de thrombi dans les lumières vasculaires a été signalée dans 2 cas : (cf Annexe II n°s 6 - 32).

3) sympathectomie et blocage pharmacodynamique.

Dans notre étude bibliographique, 14 auteurs ont eu recours à la sympathectomie ou au blocage pharmacodynamique,

. dont 12 cas, associés à d'autres moyens thérapeutiques parmi lesquels :

- 7 évolutions favorables (cf Annexe II n°s 3 - 10(1) - 23 - 24(1) - 28 - 30 - 35)

- 5 évolutions défavorables (cf Annexe II n°s 4 - 20(1) - 26 - 27 - 32)

. dont 2 cas où, hormis l'arrêt de l'ergotamine, aucun autre moyen thérapeutique n'a été mis en oeuvre (cf Annexe n°s 1 - 2) avec des résultats satisfaisants immédiats.

Le bénéfice d'une sympathectomie est controversé, et à juste titre, puisque l'un des effets vasculaires de l'ergotamine est un effet vasoconstricteur périphérique ; cette dernière entraîne, en effet, la contraction d'artères isolées perfusées et celles de sujets sympathectomisés.

4) vasodilatateurs

Outre le traitement mis en oeuvre sur la patiente traitée dans le service de M. le Professeur CATINAT, les vasodilatateurs ont été employés dans 19 observations.

.../...

Nous parlerons successivement des sympatholytiques α , puis des sympathomimétiques β , et enfin des spasmolytiques ou vasodilatateurs périphériques.

a) sympatholytiques α

Ce sont des substances antagonistes des effets de l'excitation des fibres nerveuses adrénergiques et des sympathomimériques sur les récepteurs α .

Nous étudierons successivement la dibenzyline (phénoxybenzamine*), la tolazoline (priscol*) et le mélange dihydroergocornine, dihydroergocristine, dihydroergokryptine (hydergine*).

α) dibenzyline (phénoxybenzamine*)

- lieu d'action.

Cette haloalkylamine est un adrénolytique α ; elle ne bloque que les récepteurs α , car les actions inotrope et chronotrope positives, ainsi que la vasodilatation de certains lits vasculaires, dues à la stimulation des récepteurs β, ne sont pas altérées.

Son action adrénolytique α (elle est plus adrénolytique que sympatholytique) est plus puissante que celle de la dibénamine et de la tolazoline.

- cinétique d'action

1) Après administration intraveineuse d'une seule dose de dibenzyline, l'activité adrénolytique α est maximum au bout d'une heure et se maintient pendant au moins 3 ou 4 jours.

.../...

2) Après administration de doses croissantes de dibenzyline, l'action adrénolytique α croît en fonction de la dose jusqu'à un plateau : la dibenzyline agit en réduisant la population active de récepteurs α ; aussi plus les doses augmentent, plus le nombre de récepteurs α bloqués est élevé et plus l'activité adrénolytique α est importante ; puis à partir d'un certain nombre de récepteurs α bloqués, l'action adrénolytique α ne croît plus et cela explique le plateau.

- action cardiovasculaire

L'intensité de l'action cardiovasculaire paraît proportionnelle à l'importance du tonus adrénergique et inversement proportionnelle à la volémie.

- remarque

Rappelons, que, pour INNES, l'inhibition par la dibenzyline de l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine peut être obtenue in vivo et in vitro.

Aussi la dibenzyline nous paraît être un excellent vasodilatateur dans le traitement des accidents vasculaires secondaires à l'ergotamine.

Malheureusement, nous ne disposons que d'une observation où il a été utilisé seul et avec succès (cf Annexe n° 20[1]) par voie intraveineuse à raison de 100 mg toutes les 5 heures après échec d'un blocage sympathique.

B) Tolazoline (priscol*)

A été utilisée dans 8 observations (cf Annexe II n°s 5 - 6 - 7 - 10[1] - 14 - 23 - 30 - 35) en association avec d'autres moyens thérapeutiques :

.../...

- dans 3 cas (cf Annexe II n°s 6 - 7 - 35) son administration est suivie de peu d'effet,

il en est différemment dans l'observation de TATOR : une ischémie aiguë de l'artère humérale régresse rapidement (10 mn) à l'injection intraartérielle de 25 mg de tolazoline.

En fait, l'action adrénolytique α de la tolazoline est modérée et relativement transitoire ; la vasodilatation périphérique est due inialement à l'action "histaminelike" qui se produit pour des doses inférieures à celles nécessaires à l'action adrénolytique α .

On ne sait si la tolazoline inhibe in vivo ou in vitro l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine.

γ) Hydergine*

C'est un dérivé dihydrogéné de l'ergot de seigle. L'hydrogénation a pour résultat :

- d'augmenter l'activité adrénolytique α ,

- de renforcer l'effet central abaissant le tonus vasculaire,

- d'annuler l'effet vasoconstricteur périphérique.

Elle est employée par voie parentérale dans 3 observations jointes à d'autres thérapeutiques. Dans 2 observations (cf Annexe n°s 13 - 23), l'évolution est favorable. Par contre,

.../...

dans celle de CAMERON (cf Annexe nº 6), l'évolution conduit à la gangrène.

Nous ne pouvons conclure sur l'efficacité réelle de l'hydergine* au cours des vasospasmes induits par l'ergotamine puisque :

- elle n'a été employée, et en association avec d'autres substances à visée vasodilatatrice, que dans 3 cas,

- nous ne savons si elle inhibe in vitro ou in vivo l'action vasoconstrictrice périphérique de l'ergotamine.

b) sympathomimétiques β

Nous ne parlerons que de l'isoprotérenol (isuprel*).

C'est un puissant sympathomimétique β, activant à la fois les récepteurs β adrénergiques vasculaires et cardiaques.

Ainsi, après perfusion d'isoprotérenol chez l'homme on constate :

- une chute de la résistance vasculaire périphérique particulièrement nette au niveau des muscles squelettiques,

- une chute de la pression artérielle diastolique,

- une augmentation du débit cardiaque par action inotrope et chronotrope positive,

.../...

- une augmentation du retour veineux,

- au niveau du muscle lisse, une action myorelaxante d'autant plus marquée que le tonus local est élevé.

DIAMANT-BERGER (cf Annexe n° 8), devant un tableau d'ischémie prégangréneuse, a eu recours à l'isuprel* associé à des séances d'oxygénothérapie hyperbare. Il y eut une amélioration sensible.

Mais pour LANDS, l'effet vasodilatateur des β^+ ne peut pas être mis en évidence en cas de prétraitement par l'ergotamine ; il y aurait même une élévation de la pression artérielle, car les β^+ augmentent le ryhme cardiaque sans parvenir à modifier la vasoconstriction induite par l'ergotamine.

c) spasmolytiques

ou vasodilatateurs périphériques : ce sont des substances pourvues d'un effet propre sur la fibre musculaire lisse, sans effet compétitif, en agissant sur des récepteurs non spécifiques (récepteurs myogènes directs).

Nous envisagerons la papavérine, elle-même, puis le naftidrofuryl (praxilène*) et le nicotinate de xantinol (complamine*), les deux vasodilatateurs prescrits chez la malade de M. le Professeur CATINAT.

α) papavérine

A une action vasodilatatrice, particulièrement sur les grosses artères des membres, indépendamment de leur innervation musculaire, mais n'empêche pas l'action vasoconstrictrice induite par les drogues.

.../...

L'action vasodilatatrice est plus marquée en cas de vasospasme, mais son intensité est inférieure à celle entrainée par les adrénolytiques α .

Elle a été employée dans 7 cas, en association avec d'autres vasodilatateurs avec des résultats variables :

- 2 évolutions défavorables (cf Annexe II n°s 4 - 26)
- 5 évolutions favorables (cf Annexe II n°s 1 - 5 - 8 - 9 - 13).

β) naftidrofuryl (praxilène*)

a été prescrit chez la malade de M. le Professeur CATINAT, à la dose de 160 mg par jour en intramusculaire.

C'est un vasodilatateur papavérinique , anesthésique local, doué d'activités antisérotonine et antibradykinine.

Les résultats des mesures rotamétriques de variation de débit, thermométriques et oxymétriques concordent pour démontrer l'action vasodilatatrice dans les territoires musculaires.

γ) nicotinate de xantinol (complamine*)

A été de même prescrit chez Madame G....., à la dose de 120 mg par jour per os.

C'est un vasodilatateur non hypotenseur dont l'action est nette au niveau des vaisseaux cutanés ; ce qui explique les paresthésies, consécutives à son administration, signalées par la malade.

.../...

5) L'oxygénothérapie hyperbare

Le recours à l'oxygénothérapie hyperbare a eu lieu dans 3 cas (cf Annexe n°s 8 - 20[1] - 32), dont 2 avec succès.

L'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare est d'augmenter considérablement le volume d'oxygène dissous transporté par le sang, qui, de 0,285 ml pour 100 ml de sang à l'air libre, atteint 3,8 ml à 2 atmosphères absolues et 6,2 ml à 3 atmosphères absolues en oxygène pur (du CAILAR J. ; PUECH P. ; LEFEBVRE F.).

Il est cependant prouvé que, dans les conditions physiologiques, l'oxygénothérapie hyperbare détermine une vasoconstriction périphérique et une réduction du débit cardiaque. BIRD et TELFER (1966) ont établi, par étude pléthysmographique, une relation entre l'augmentation du volume d'oxygène artériel et la réduction du flux sanguin, interprétant ce phénomène comme un mécanisme homéostatique visant à maintenir à des valeurs relativement stables les tensions tissulaires d'oxygène.

Mais, dans les circonstances pathologiques, les mêmes auteurs admettent que la vasoconstriction hyperoxique n'apparaît pas tant que la PO2 tissulaire reste inférieure à celle du sang circulant.

ZANINI (1966) a mis en évidence, grâce à des plethysmographies digitales, des augmentations de débit au niveau des membres ischémiés.

Ces constatations justifient l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare pour mettre, à la disposition des tissus ischémiés, un volume accru d'oxygène.

.../...

En outre, cette thérapeutique, grâce à un effet antisludge (secrétion locale d'héparine), favoriserait la microcirculation (GERARD et collaborateurs, 1967).

Mais la peristance, après les séances , de l'amélioration constatée, permet de penser qu'intervient un autre mécanisme. Ainsi la libération de métabolites accumulés durant la phase d'anoxie assurerait une vasodilatation active et prolongée.

Pour BARTHELEMY et collaborateurs (1965) l'apport d'une quantité suffisante d'oxygène rétablirait le métabolisme cellulaire perturbé par l'anoxie, rompant ainsi un cercle vicieux.

Tous ces arguments plaideraient en faveur de l'emploi de l'oxygénothérapie hyperbare lorsque l'ischémie est grave.

C O N C L U S I O N S

A l'occasion d'une intoxication par l'ergotamine à doses thérapeutiques (12 mg per os en 4 jours) observée chez une jeune femme de 26 ans, dans le service de notre maître Monsieur le Professeur CATINAT et ayant évolué favorablement sous traitement, une revue de cas analogues publiés dans la littérature a été faite. Nous pensons devoir souligner les points suivants :

1) la possibilité de survenue d'accidents ischémiques au cours d'un traitement par l'ergotamine, même aux doses habituelles, doit être connue des cliniciens ;

.../...

2) la rareté de ces accidents ne doit pas faire remettre en cause le bien fondé de la prescription de ce médicament, encore que l'on puisse, parfois, lui préférer des dérivés synthétiques de même efficacité mais n'en partageant pas l'activité vasoconstrictrice (dihydroergotamine, methylergobasine) : en effet ces derniers conservent leur action antimigraineuse (dihydroergotamine) ou myotonique (methylergobasine) alors que leurs effets secondaires vasoconstricteurs sont beaucoup plus faibles que ceux de l'ergotamine ; leur emploi de préférence à cette dernière nous paraît donc devoir être recommandé.

3) la stricte observation des règles posologiques de l'ergotamine (dose quotidienne inférieure ou égale à 4 mg per os ou par voie rectale, à 0,5 mg par voie parentérale) et de ses contre-indications (artérite des membres inférieurs, coronarite, lésions hépatiques notamment) ne peut que diminuer le risque de ces accidents.

4) la nécessité de traitement brefs discontinus.

Même en prenant ces précautions, le risque d'artériospasme n'est pas annulé : l'existence d'accidents thérapeutiques et la possibilité d'évolution défavorable, même après des doses minimes d'ergotamine, soulignent l'existence d'une susceptibilité individuelle.

La nature ce celle-ci ne peut, pour le moment, être déterminée et l'on ne peut que formuler des hypothèses :

- Absorption intestinale exagérée ?

.../...

- anomalie du catabolisme hépatique ?
- facteurs hormonaux ?
- mécanisme immunoallergique ?

La mise en évidence de cette sensibilité particulière est probablement malaisée car elle semble varier d'un jour à l'autre pour un même sujet.

En d'autres termes, la bonne tolérance des premières prises du produit ne saurait permettre de prévoir que la continuation ou la reprise du traitement, aux mêmes doses, sera nécessairement bien tolérée.

Cette imprévisibilité des accidents artériospastiques, tout au moins dans l'état actuel des connaissances, incite à mettre l'accent sur les signes d'alarme dont le médecin doit avoir connaissance et informer ses patients. En effet, l'arrêt immédiat du produit permet d'éviter la constitution d'un franc tableau d'ischémie.

Une fois constitué, le syndrôme ischémique, qui intéresse généralement les membres (d'autres localisations notamment viscérales sont cependant possibles), a une évolution le plus souvent favorable.

L'efficacité des différentes thérapeutiques proposées reste cependant difficile à apprécier.

ANNEXE I : tableaux recapitulatifs.

D O S E S T H E R A P E U T I Q U E S

ATTEINTE des MEMBRES - CAS AIGUS DEFAVORABLES

ateurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres examens	Traitement
ROSS	F 20 ans	3,6 mg PO en 6 jours	métrorragies	3 jours après le début de la prise	pieds froids et engourdis	vasospasme des 4 M	gangrène	0	Ex bio : RAS	Arrêt de l ergotamine, aminophylline (IV), papavérine (IV), roniacol* PO, blocage paravertébral
MERON	F 45 ans	7 mg PO en 3 jours	métrorragies	24 hres après le début de la prise	douleur abdominale + douleur 2 MI	vasospasme des 4 M	gangrène amputation 2 jambes, pouce et index D	0	Ex bio : RAS sauf protéinurie et ↘ de clearance créatinine (UIV normale) Biopsie thrombi dans les vaisseaux	Arrêt de l'ergotamine, Phénindione (PO), Tolazoline (IA), Hydergine* (IA),
AMANT-RGER	F 20 ans	4,5 mg PO en 3 jours	métrorragies	24 hres après le début de la prise	douleur MI	vasospasme des 4 M	arthrose tibiotarsienne, osteopathie du tarse, ulcérations des orteils	MI : VC au delà aorte : VC symétrique	Ex bio : RAS Aspect macroscopique de l'A. humérale vide en "nouille plate"	Arrêt ergotamine, -Remplissage vasculaire, -VD (papavérine, novocaïne, lignocaïne, réserpine, isoxsuprine, sulfate de magnésie), :- Héparine, :-ab, corticoïdes :puis O2 hyperbare isoprotérénol
ENEY	F 56 ans	26 mg PO en 13 jours	prurit	8ème jour après le début de la prise	engourdissement de la main D	ictère (rétention biliaire chronique) + vasospasme	gangrène → amputation pouce et index D	0	Ex Anat. Path. = pas de maladie vasculaire spécifique	Arrêt ergotamine, Blocage sympathique papavérine (SO)

DOSES THERAPEUTIQUES

ATTEINTE des MEMBRES - CAS AIGUS FAVORABLES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres examens	Traitement
FAIVRE	F 24 ans	15 mg PO en 5 jours	métrorragies	5ème jour de la prise	crampes à la marche au mollet D puis au repos	vasospasme des 2 MI	favorable en 4 jours	MI : VC au delà aorte VC bilatérale contrôle → RAS	Ex bio : RAS	Arrêt de l'ergotamine, héparine, papavérine, procaïne, hydergine*
OHNSON	F 34 ans	1,8 mg PO en ?	?	6ème jour de la prise	ischémie des 2 MI	vasospasme sévère des 2 MI	favorable en ?	MI : VC au delà aorte VC asymétrique contrôle → RAS		Arrêt de l'ergotamine, anesthésie spinale
UNG	F 42 ans	2 à 4 mg /j VR pendant 15 jours	migraines	12ème jour de la prise	douleur à la marche aux MI	vasospasme des 2 MI	favorable en 4 jours sauf 0 du pouls pédieux G	MI : VC au delà aorte VC bilatérale	Laparotomie → spasme A. Fémorales Biopsie de l'A. pédieux G → fibrose de l'intima et média	Arrêt de l'ergotamine, tolazoline IA, procaïne IA, acide nicotinique IV, sympathectomie lombaire
NDON	F 22 ans	12 mg PO en 4 jours	ménorragies	2ème jour de la prise	légère douleur aux genoux	vasospasme des 4 M	favorable en 4 jours	0	Ex bio : RAS	Arrêt de l'ergotamine, Dextran, anesthésie épidurale
TZ	F 23 ans	5 mg en 5 jours PO	ménorragies	3è jour de la prise	paresthésies et et froid aux pieds	Hépatite virale + vasospasme des MI	favorable en 6 jours			Arrêt de l'ergotamine

D O S E S T H E R A P E U T I Q U E S

ATTEINTE des MEMBRES - CAS CHRONIQUES DEFAVORABLES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres ex.	Traitement
HELTON	F 39 ans	2 mg /j VR depuis 2 ans + PO doses ?	migraines	?	crampes mains et jambes surtout les 6 dernières semaines	Ictère Précoma + vasospasme des 4 M	décès : (atrophie aigue du foie) + gangrène main D et pied G	post mortem : MI et MS → artères spasmées	Biopsies cutanées → artères oedematiées et thrombi	Général + arrêt ergotamine + blocage sympathique + anesthésie épidurale + 02 hyperbare (mais a dû être stoppé)
RAMER	F 54 ans	Depuis 15 mois → doses ? - Les 6 dernières semaines au moins 12 mg/semaine VR	migraines	6 jours avant admission	douleur bras et main D à effort	vasospasme 4 M (MSD ++)	nécrose ischémique du biceps G	MS : VC des 2 A. axillaires puis occlusion et thrombi : (A. axillaire G)	Ex bio : RAS Biopsie biceps : pas d'artérite	Arrêt ergotamine, Blocage sympathique, Roniacol*, Cyclospasmol*,

DOSES THERAPEUTIQUES

ATTEINTE des MEMBRES - CAS CHRONIQUES FAVORABLES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres examens	Traitement
ENGE	F 39 ans	Prise prolongée dates? doses ? Les 2 derniers ans → 2 mg /j VR	migraines	5 ans avant admission	claudication qui a ↗ les 2 derniers ans	vasospasme des 2 MI	favorable en 5 jours	aortographie .VC de aorte et des A. pelviennes - . VC des A. fémorales (partie distale ++) . larges vaisseaux collatéraux	test provocateur (2 mg VR) →⊕	1er t : arrêt de l'ergotamine 2e t. après test provocateur →blocage sympathique Tolazoline IA, Papavérine IA,
FSTETER	F 26 ans	2 à 4 mg/j VR depuis 6 ans	migraines	2 mois avant admission	douleur MI marche	vasospasme 2 MI	favorable	MI : VC au delà de l'aorte VC symétrique contrôle → RAS	test provocateur ⊖	Arrêt de l'ergotamine
TTON	H 33 ans	Prise prolongée date ? Récemment 22 mg PO en 5 jours	migraines	?	claudication intermittente 3 ans avant →idem	vasospasme 2 MI	favorable 15 jours après	MI : spasme de l'A. iliaque D, 2 fémorales, 2 poplitées contrôle → RAS	Ex bio : RAS test provocateur ⊕	Arrêt de l'ergotamine
COCER	F 51 ans	Depuis 12 ans IM doses ? (discontinue)	migraines	8 ans après le début de la prise	claudication intermittente + hypothermie	vasospasme 2 MI	favorable	MI : VC au delà aorte VC symétrique pas d'athérome	Ex bio : RAS	1er t : arrêt de l'ergotamine + papavérine 2è t après la reprise de l'ergotamine après 21 jrs

GERBERG	F 42 ans	2 mg/j VR depuis 8 ans	migraines	6 ans après le début de la prise	froid extrémités + claudication intermittente	vasospasme 2 MI	favorable en ?	MI : VC au delà aorte VC symétrique VC distale + + larges collatérales contrôle → RAS	Ex bio : RAS	Arrêt de l'ergotamine
UTTON	F 29 ans	Prise prolongée doses ? PO et VR	migraines	18 mois avant admission	claudication et orteils engourdis	vasospasme 2 MI	favorable	MI : VC au delà aorte VC asymétrique contrôle → RAS	Ex bio : RAS	Arrêt de l'ergotamine, Rhéomacrodex, Héparine

DOSES THERAPEUTIQUES

ATTEINTE des MEMBRES - CAS CHRONIQUES FAVORABLES (suite)

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres examens	Traitement
OHNSON	F 35 ans	Depuis 3 ans → 2 à 3 mg PO par attaque Depuis 1 an → 2 à 3 mg/j VR	migraines	1 an avant admission	froid 4 extrémités + engourdissement jambes	vasospasme 4 M (cyanose orteils)	favorable	MI : VC au delà aorte asymétrie VC surtout distale collatérales dilatées	0	Arrêt de l'ergotamine
ESSOV	F 31 ans	2 à 4 mg PO et VR/j depuis 2 mois	migraines	1 mois après prise	douleur au bras D à l'effort	vasospasme 2 MI, MSD	favorable en 5 jours	MI : VC au delà aorte asymétrie VC + distale contrôle : RAS	0	Arrêt de l'ergotamine
ESSOV	F 42 ans	45 mg PO + 80 mg VR en 2 mois et demi	migraines	2 semaines avant admission	douleur pied G	vasospasme	favorable	MI : VC au delà aorte asymétrie VC A. iliaques externes VC ++ distale contrôle : RAS	0	Arrêt de l'ergotamine, Ac, blocage ε, papavérine (IV), O2 hyperbare, puis dibenzyline
SSOV	F 40 ans	2 à 4 mg PO et VR/j depuis 2 ans	migraines	?	douleur jambe G	vasospasme MI G	favorable en 5 jours	0	0	Arrêt de l'ergotamine

TAIRNBAIN	F 64 ans	Depuis ? PO Puis 18 mois avant admission → 2 mg VR par semaine puis 2 à 4 mg VR par jour	migraines	?	douleur à la marche des 2 mollets	vasospasme 4 M + maladie athéromateuse	favorable 48 heures		Ex bio : RAS Rx MID pas de calcifications vasculaires	Arrêt de l'ergotamine
ENGE	F 25 ans	Prise prolongée depuis 5 ans Depuis 2 mois → 2 mg /j VR	migraines	Depuis 4 ans Depuis → 3 ans	froid 4 extrémités claudication	vasospasme 4 M (MSD ++)	favorable	MS : VC A. humérale et branches A. axillaire MI : VC contrôle → RAS	0	Arrêt de l'ergotamine
ERTHO	F 62 ans	Depuis 2 ans PO doses ?	migraines	3 jours après arrêt ergotamine	Douleur MS	vasospasme 2 MS	favorable (1 mois)	MS : VC symétrique des 2 A. humérales	Artériotomies (A. humérales) : RAS	Arrêt de l'ergotamine 1er t : Complamine + Danilone 2ème t : Sympathectomie
ELIX	F 39 ans	2 mg/j VR depuis 20 mois	migraines	depuis	froid + engourdissement MSG	vasospasme MSG	favorable 36 heures	0	Ex bio : RAS RX thorax : RAS	Arrêt de l'ergotamine Codeïne

DOSES THERAPEUTIQUES

ATTEINTE VASCULAIRE AUTRE QUE CELLE DES MEMBRES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres ex.	Traitement
EDOTIN	F 40 ans	10 mg en 60 heures VR	migraines	12 hres après le début de la prise	froid, engourdissement des chevilles	vasospasme des 4 M (cyanose des MI)	Evolution favorable en 24 heures	aortographie : spasme de l'aorte, des artères rénales, iliaques et fémorales. contrôle → RAS	↓diminution de clearance de la créatinine ↑Angiotensine II augmentée	Arrêt ergotamine, Tolazoline, Héparine,
OLPAW	F 68 ans	0,5 mg IM 2 mg PO 6 jours plus tard	céphalées	3 hres après la prise Quelques heures après la nouvelle prise.	engourdissement de la langue douleur aux mâchoires	langue cyanosée	défavorable : nécrose du bord G de la langue	Biopsie de l'A. temporale → maladie de Horton Biopsie du fragment nécrosé → inflammation aiguë et nécrose.		Arrêt ergotamine

DOSES EXCESSIVES

ATTEINTE des MEMBRES - CAS AIGUS DEFAVORABLE et FAVORABLE

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres ex.	Traitement
RAINLEY	F 30 ans	45 mg PO en 5 jours	migraines	3 jours après le début prise	engourdissement mains et pieds	vasospasme 4 M	défavorable (gangrène) - amputation pied G	0	Dénudation de veine saphène → spasme Ex. anapath du pied G = inflammation derme et hypoderme	Arrêt ergotamine Heparine, Tolazoline , Phentolamine
LGREN	F 29 ans	Depuis 11 ans doses ? voies ? Puis 34 mg VR en 5 jours (la dernière prise remontait à 25 jours avant celle-ci)	migraines	? 24 hres après le début prise	crampes dans les mollets, pieds froids douleur des 4 extrémités	vasospasme 4 M (signes imminents gangrène MSD et MIG)	favorable 11 jours après	0	0	Arrêt ergotamine blocage sympathique, Anesthésie épidurale, Dextran papavérine, héparine, ac. ascorbique, Eledoisin*
DGSON	H 30	Prise prolongée PO doses ? 10 à 20 mg PO en 24 hres	migraines	24 hres après le début de la prise		coma + vasospasme 4 M	favorable 72 hres après	0	ECG : RAS Rxthorax : RAS	Arrêt ergotamine, Hydergine*, Priscol*, blocage sympathique

DOSES EXCESSIVES

ATTEINTE des MEMBRES - CAS CHRONIQUES FAVORABLES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres examens	Traitement
OMPSON	F 47 ans	Depuis 6 ans → 0,5 à 1,5 mg IM/semaine Depuis 2 ans → 0,5 à 1,5 mg IM/jour	migraines	5 mois avant admission	douleur aux mollets à la marche	vasospasme des 2 MI	favorable en 2 jours	0	Biopsie musculaire (mollet) → vaisseaux normaux	Arrêt de l'ergotamine, nicotinate de sodium
BYRRN	F 40 ans	Depuis 4 mois → 6 à 8 mg lors migraines 6 semaines avant admission → 12 mg/jour PO	migaines	10 jours avant admission	douleur et froid aux pieds et bras D	vasospasme 2 MI + M S D cyanose des orteils	favorable en 48 heures	0	Ex bio : RAS	Arrêt de l'ergotamine, papavérine, héparine, tolazoline, phénindione
IRNBAIN	H 52 ans	Depuis 14 mois → 0,5 à 1,5 mg par jour SC ou IV	migraines	1 mois avant admission	claudication froid, engourdissement des 2 MI	vasospasme des 2 MI	favorable en 48 heures	0	Ex bio : RAS RX MID : RAS	Arrêt de l'ergotamine
ELOFF	F 48 ans	Depuis ? 2 à 4 fois la dose prescrite VR	migraines	?	douleur du pied D	vasospasme MID	favorable en 13 jours	0	0	Arrêt de l'ergotamine papavérine procaïne cyclospasmol* glucosé + ac

TATON	H 59 ans	6 à 10 mg/ j PO et VR depuis long-temps	migrai-nes	2 jours avant admission	main D cyanosée	vasospasme MSD	favorable 48 heures après	MS : VC au delà A. axil-laire : pas d'a-thérosclérose contrôle → RAS		Arrêt de l'ergotamine, tolazoline, héparine, rhéomacrodex, blocage sympa-thique
OUFFAULT	F 38 ans	Depuis 6 ans - 0,5 mg SC/jour + 2 à 3 mg PO/jour	migrai-nes	1 mois avant admission	crampes mollet D (effort)	vasospasme 2 MI	favorable	MI : 21 jours après arrêt de l'ergotamine VC au delà de l'aorte asymétrie	0	Arrêt de l'ergotamine, Théophylline
YAO	F 2 ans	Depuis ? prise exagérée VR	migrai-nes	depuis 18 mois	claudication mollet G	vasospasme 2 MI	favorable	MI : VC au delà de l'aorte VC symé-trique contrôle → RAS	Plethysmo-graphie, Ultrasonds, Thermographie	Arrêt de l'ergotamine, Rheomacrodex, Héparine

D O S E S E X C E S S I V E S

ATTEINTE VASCULAIRE AUTRE QUE CELLE DES MEMBRES

Auteurs	Sexe âge	Doses - durée voie	Motif	Délai	Signes d'alarme	Examen	Evolution	Artériographie	Autres ex.	Traitement
GOLDFISCHER	F 35 ans	Depuis 10 ans PO et VP doses ? 0,5 mg IM + 2 mg PO	migraines	20 minutes après la prise	douleur rétrosternale constrictive		défavorable : infarctus du myocarde			Arrêt de l'ergotamine
UPTA	F 21 ans	104 mg PO en 14 jours	migraines	6ème jour de la prise	diminution de l'acuité visuelle	papillite bilatérale	favorable			Arrêt de l'ergotamine
OLMES	5 F de 20 à 43 ans	doses excessives PO	but abortif	?	douleur abdominale	occlusion abdominale + collapus cardiovasculaire	décès		Laparotomie et biopsie : gangrène intestinale vasculaire	

ANNEXE II : B I B L I O G R A P H I E

I - OBSERVATIONS

1) AHLGREN I., HAEGER K., NYLANDER G., WEHLIN L.,
Imminent gangrene of the leg after ergot poisoning
Angiology 1968, 19, 354 - 361

2) ALCOCER A.
Insuficiencia arterial cronica de los miembros inferiores producida por ergotismo
Prensa med. mex., 1966, 9 - 10, 291 - 293

3) BERTHO E., RATTE J., JEAN J., GAGNON J.C
Iatrogenic ergotism
Angiology 1969, 20, 455 - 459

4) BROSS W., CZEREDA T., CISEK T., KOZMINSKI S.
Gangrene of the legs after ergotrate by mouth
Lancet 1963, 1, 85

5) BYRNE-QUINN E.,
Prolonged Arteriospasm after over dose of oral ergotamine tartrate in migraine
Brit. med. J. 1964, 2, 552 - 553

6) CAMERON E.A., FRENCH E.B.,
Gangrene due to therapeutic dose of ergotamine
Brit. med. J. 1960, 2, 28 - 30

7) CRANLEY J.J., KRAUSE R.J., STRASSER E.S., HAFNER C.D.,
Impending gangrene of four extremities secondary to ergotism
New. Engl. J. med. 1963, 14, 727 - 729

.../...

8) DIAMANT-BERGER F., PASTICIER A., HAAS C., SOYER R., RICORDEAU G.,
Artériospasme généralisé sévère après dose thérapeutique minime d'ergotamine
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, n° 51, 3395 - 3399

9) ELOFF S.J.P., BRUMMELKAMP W.H., BOEREMA I.,
A case of ergot foot treated with hyperbaric oxygen drenching
J. Cardiovase - Surg. 1963, 4, 747 - 751

10) ENGE I., SIVERTSSEN E.
Ergotism due to therapeutic doses of ergotamine tartrate
Am. Heart J. 1965, 11, 665 - 670

11) FAGERBERG S., JORULF H., SANDBERG C.G.,
Ergotism, arteriospastic disease and recovery, studied angiographically
Acta med. Scand. 1967, vol. 182, fasc. 6, 769 - 772

12) FAIRNBAIN J.F.,
Severe arteriospastic disease secondary to use of ergot préparations
Med. clin. N. America, 1958, 42, 971 - 974

13) FAIVRE G., NEIMANN J.L., STEHLIN H., CHRISTOPHE P.
Ischémie aiguë des membres inférieurs par artériospasme à l'ergotamine
Cahiers de Médecine 1973, 14, 1083 - 1086

14) FEDOTIN M.S., HARTMAN C.,
Ergotamine poisoning producing renal arterial spasm
New Engl. J. Med. 1970, 283, (10), 518 - 520

15) FELIX R.H., CARROLL J.D.,
Upper limb ischaemia due to ergotamine tartrate
Practionner 1970, 205, 71 - 72

.../...

16) GIRAUD G.,
Le pain maudit de Pont-Saint-Esprit et ses mystères
J. Med. Montpellier, 1973, 8, 413 - 427

17) GOLDFISCHER J.D.,
Acute myocardial infarction secondary to ergot thérapy
New. England J. Med. , 1960, 262, (17), 860 - 863

18) GOUFFAULT J., VIVIEN P., LE DAMANY L.,
Ischémie aiguë des membres inférieurs déclenchée par le tartrate d'ergotamine
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1958, 74, 496

19) GUPTA D.R., STROBOS R.J.,
Bilateral papillitis associated with cafergot thérapy
Neurology, 1972, 22, 793 - 797

20) HESSOV I.B., KROMANN-ANDERSEN C., MADSEN B.
Peripheral arterial insufficiency during ergotamine tartrate
Dan. Med. Bull., 1972, 19, (17), 236 - 243

21) HOFSTETTER J.R., ESSINGER A.,
Artériospasmes graves après usage d'ergotamine
Praxis, 1972, 61, 180 - 186,

22) HOLMES G., MARTIN E., TABUNIA S.,
Mesenteric vascular-occlusion in pregnancy : suspected ergot poisoning
Med. J. Aust, 1969, 56, 1009 - 1011

23) HUDGSON P., HART J.,
Acute ergotism
Med. J. Aust, 1964, 10, 589 - 591

24) JOHNSON K.,
Angiography in two cases of ergotism
Acta radiol 1962, 57, 280

.../...

25) KATZ A., MASSRY S., TIKVA P.,
Arteriospasm after ergotamine tartrate in infectious hepatitis
Arch. Int. Med. 1966, 118, 62 - 64

26) KENNEY F.,
Gangrene of the hand following treatment for pruritus of hepatotoxic origin
New. Engl. J. Med., 1946, 235, 35 - 39

27) KRAMER R.A., HECKER S.P., LEWIS B.I.,
Ergotism : report of a case studied arteriographically
Radiology 1965, 84, 308 - 310

28) LONDON M., MAGORA F., ROGEL S., ROMANOFF H.,
Acute ergot poisoning
Angiology, 1970, 21, (9), 565 - 7

29) SUTTON S., PRESTON T.,
Angiography in peripheral ischaemia due to ergotism - Report of two cases.
Brit J. Radiol, 1970, 43, 776

30) TATOR C.H., HEIMBECKER R.O.,
Unilateral arm ischemia due to ergotamine tartrate
Canad. Med. Ass. J., 1966, 95, 1319 - 1321

31) THOMPSON W.S., Mc CLURE W.W., LANDOWNE M.,
Prolonged vasoconstriction due to ergotamine tartrate
Arch. intern. Med. (Chicago), 1950, 85, 691 - 698

34) YAO, GOODWIN, KENYON
Case of ergot poisoning
Brit., Med., J., 1970, 3, 86 - 87

.../...

35) YOUNG J.R., HUMPHRIES A.W.,
Severe arteriospasm after use of ergotamine tartrate suppositories
J.A.M.A., 1961, 175, (13), 1141 - 1145

32) WHELTON M.J., ALLAWAY A., STEWART A., KREEL L.,
Ergot poisoning in acute hepatic necrosis

33) WOLPAW J.R., BROTTEM J.L., MARTIN H.L.,
Tongue necrosis attributed to ergotamine in temporal arteritis
J.A.M.A., 1973, 225,(5), 514 - 515

II - PHARMACOLOGIE - THERAPEUTIQUE

- HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R., LECHAT P.

Manuel de Pharmacologie 1963

Sympotholytiques : ergot de seigle, 202 - 206

- FRIEDMAN A.P., VON STORCH T.J., ARAKI S. :

Ergotamine tartrate

New-York J. Med. 1959, 2359 - 2365

- GOODMAN L.S., GILMAN A.,

The pharmacological basis of thérapeutics - The Mac Millan Company - New-York 1965

- Ergot, Ergot alkaloïds chap. 26, 554 - 556
chap. 42, 878 - 886

. Tolazoline chap. 26, 556 - 558

. Phenoxybenzamine chap. 26, 547 - 551

- INNES I.R.,

Identification of the smooth muscle excitatory receptors for ergot alkaloïds

Brit J. Pharmacol 1962, 19, 120 - 128

- ROTHLIN E.

1) Recherches expérimentales sur l'ergotamine, alcaloïde spécifique de l'ergot de seigle.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de thérapie 1923, 27, 459

.../...

2) Structure fonctionnelle du système neurovégétatif et points d'attaque des alcaloïdes de l'ergot de seigle.
Actualités pharmacologiques 1953, 6ème série

- ROTHLIN E., FANCHAMPS A.,
Quelques développements récents de la pharmacologie de l'ergot de seigle
Revue de Pathologie générale et comparée 1965, n° 673, 1427 - 1443.